

**PHARMAKOKINETIK VON ANTIBIOTIKA
IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE
EINE LITERATURÜBERSICHT**

MONIKA WEIGERT

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0077

Aus der Frauenklinik im Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Hermann Hepp

PHARMAKOKINETIK VON ANTIBIOTIKA
IN DER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE
EINE LITERATURÜBERSICHT

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika Weigert
aus Herrsching/Ammersee

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitherberichterstatter: Prof. Dr. H. Hepp

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Historisches	1
II. Material und Methodik	3
III. Ergebnisse	6
1. Einleitende Betrachtungen zur Pharmakokinetik	6
2. Antibiotika	10
2.1. Penicilline	10
2.1.1. Ampicillin	10
2.1.2. Amdinocillin	10
2.1.3. Azlocillin	16
2.2. Cephalosporine	24
2.2.1. Cefmenoxim	25
2.2.2. Ceftazidim	31
2.2.3. Cefoxitin	37
2.2.4. Cefotetan	40
2.2.5. Cefonicid	46
2.2.6. Cephalothin	48
2.3. Weitere Betalactam- antibiotika	49
2.3.1. Moxalactam	49
2.3.2. Sulbactam	55
2.4. Tetracycline	59
2.4.1. Doxycyclin	59
2.5. Lincosamide	64
2.5.1. Clindamycin	64
2.6. Weitere Antibiotika	68
2.6.1. Vancomycin	68
3. Antimykotika	71
3.1. Imidazol-Derivate	71
3.1.1. Miconazol	71
3.1.2. Ketokonazol	71
3.1.3. Tioconazol	75
3.1.4. Butokonazol	76
4. Antiprotozoenmittel	78
4.1. Tinidazol	78
4.2. Metronidazol	80

5.	Antivirale Substanzen	87
5.1.	Acyclovir	87
IV.	Diskussion	96
V.	Zusammenfassung	111
VI.	Literaturverzeichnis	113
VII.	Danksagung	121
VIII.	Lebenslauf	123

I. HISTORISCHES

Die antiinfektiöse Therapie - Chemotherapie - besonders der bakteriellen Infektionen, zählt zu den größten Fortschritten auf dem Gebiet der Pharmakotherapie in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts. Die Bezeichnung "Chemotherapie" als Arzneitherapie von Infektionen wie auch von Tumoren geht zurück auf Paul Ehrlich (1854-1915), den Begründer der naturwissenschaftlich fundierten Chemotherapie, dessen grundlegende Arbeiten auf denen von Louis Pasteur und Robert Koch basieren (78). Louis Pasteur entdeckte die antibiotische Wirkung; er beobachtete 1877, daß bestimmte Mikroorganismen das Wachstum des Milzbrandbazillus verhindern können. De Bary berichtet 1879 über Antibiosen (= Wirkung unbekannter mikrobieller Stoffwechselprodukte) bei verschiedenen Keimen, die 1889 ebenfalls von Vuillemin und 1899 von Ward beschrieben wurden. 1889 erkannte man, daß Typhus und Cholerabazillen durch *Pseudomonas pyocyanea* im Wachstum gehemmt werden können und nannte die aktive Substanz "Pyocyanase"; 1899 konnte sie isoliert werden. Es handelte sich um eine chemische Substanz und nicht um ein Enzym, wie man lange angenommen hatte. Pyocyanase war das erste industriell hergestellte Antibiotikum (Sächsisches Serumwerk Dresden 1928), wirksam gegen Streptokokken, Staphylokokken, Meningokokken und Gonokokken, aber nicht gegen *E. coli*. Doch mit dem Aufkommen der Sulfonamide wurde die Pyocyanase-Produktion trotz großer Erfolge bald eingestellt.

Ein entscheidender Wendepunkt in der Antibioseforschung trat 1928 ein, als Alexander Fleming das Penicillin entdeckte, das bald die Sulfonamide in den Hintergrund drängte. Penicillin ist ein Schimmelprodukt mit bakterizider Wirkung. Diese Wirkung war zwar schon zu Pasteurs Zeiten bekannt, doch viele Versuche, Arzneimittel aus Schimmelpilzen

herzuleiten, wurde wegen Geldmangel abgebrochen. Nach der Entdeckung des Penicillins wurde nach weiteren antibiotisch wirksamen Substanzen gesucht. Mit dem Ausbruch des zweiten Weltkrieges blühte in England und Amerika geradezu eine Antibiotika-Industrie auf. 1944 entdeckte man Streptomycin (Waksman), 1947 Chloramphenicol (Ehrlich), 1949 Aureomycin, das erste Tetracyclin.

Mit Sulfonamiden und Penicillin konnten von da ab Infektionen durch Streptokokken (Sepsis, Kindbettfieber), Staphylokokken, Meningokokken und Gonokokken erfolgreich bekämpft und mit neueren Antibiotika auch Pest und Tuberkulose therapiert werden. Die Synthese neuer chemischer Verbindungen führt uns auch heute noch zu zahlreichen Antibiotika, wengleich die meisten davon nur unbedeutend sind. Somit hat die heutige Medizin die Möglichkeit, in die überwiegende Mehrzahl von Infektionen gezielt antibiotisch einzugreifen und sie zu therapieren.

II. MATERIAL UND METHODIK

Die aktuellen Arbeiten der Jahre 1980-1986 auf dem Gebiet der Pharmakokinetik von Antibiotika in der Gynäkologie und Geburtshilfe wurden ausgewählt nach zwei Suchaufträgen über DIMDI (deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information). Die Auswahlkriterien von DIMDI gehen aus nachfolgenden Zeilen hervor:

Tab. 1:

```
*****
CNR: XNBBM002      QN: 0593/MEDLARS-2      DATE: 03.02.86
                               TIME: 14:08
SEARCHER:          UNIVERSITAETS BIBLIOTHEK MUENCHEN
ENTRY DATE PROCESSED: 01.01.81-28.02.86
ENTRY DATE REMAINING:
```

```
PARAMETER      : 1 OFFLINE
                  SEARCH HISTORIE
SORT FIELDS    : AU PY
FIELDS         : STD
RECORDS        : 1 TO 100
```

REMARKS :

MAINSEARCH-S= 56.00 HITS: 51

510101-860228 CNR=XNBBM002;QN=0593 MEDLARS-2 /@ NLH

MS S:56.00

```
-----
1.00 43336 FIND D ALL BACTERIAL INFECTIONS
2.00 33374 FIND 1/IM=1
3.00 35379 FIND D ALL INFECTION
4.00 23300 FIND 3/IM=1
5.00 6103 FIND D ALL MYCOSES
6.00 4777 FIND 5/IM=1
7.00 2169 FIND D ALL RICKETTSIAL INFECTIONS
8.00 1736 FIND 7/IM=1
9.00 27406 FIND D ALL VIRUS DIS
10.00 21313 FIND 9/IM=1
11.00 18992 FIND D ALL PARASITIC DIS
12.00 15982 FIND 11/IM=1
13.00 88195 FIND OR 2;4;6;8;10;12
14.00 22490 FIND D ALL GENITAL DISEASES, FEMALE
15.00 11980 FIND D ALL BREAST DIS
16.00 2253 FIND 13 AND 14/IM=1
17.00 370 FIND 13 AND 15/IM=1
18.00 4308 FIND 13 AND PREGNANCY
19.00 6313 FIND 16 TO 18
20. 65156 FIND D ALL ANTI-INFECTION AGENTS
21. 4464 FIND D ALL ANTHELMINTICS
22.00 7339 FIND D ALL ANTIPROTOZOAL AGENTS
23.00 73082 FIND 20 TO 22
24.00 7052 FIND 23/ME
25.00 114 FIND 24 AND 19
26.00 2835 FIND 23/BL
27.00 26 FIND 26 AND 19
28.00 576 FIND 23/UR
29.00 1 FIND 28 AND 19
30.00 1496 FIND 23/AN
31.00 8 FIND 30 AND 19
32.00 300 FIND 23/CF
33.00 0 FIND 32 AND 19
34.00 138 FIND OR 25;27;29;31;33
```

35.00	110149	FIND	OR 1;3;5;7;9:11
36.00	3507	FIND	35 AND 14
37.00	591	FIND	35 AND 15
38.00	5443	FIND	35 AND PREGNANCY
39.00	8502	FIND	36 TO 38
40.00	4850	FIND	OR 26;28;30:32
41.00	51	FIND	40 AND 39
42.00	154	FIND	41 OR 34
43.00	177	FIND	24 AND 39
44.00	208	FIND	41 OR 43
45.00	208	FIND	34 OR 44
46.00	192	FIND	43 AND HUMAN
47	191	FIND	46 AND FEMALE
48.00	74	FIND	47 AND LA= (ENGL;GERM)
49.00	117	FIND	47 NOT 48
50.00	96	FIND	49 AND LA= JAPANESE
51.00	23	FIND	48 AND REVIEW
52.00	7	FIND	48 AND FT= REVIEW/TI
53.00	24	FIND	51 OR 52
54.00	50	FIND	48 NOT 53
55.00	27	FIND	54 AND ED>83
56.00	51	FIND	55 OR 53

Tab. 1: DINDI: Printout-No. XNBBM0020593/ 14:08

Tab. 2

CNR: XNBBM002	QN: 0593/MEDLARS-2	DATE: 10.03.86
SEARCHER:	UNIVERSITAETS BIBLIOTHEK MUENCHEN	TIME: 11:53
ENTRY DATE PROCESSED:	01.01.81-30.04.86	
ENTPY DATE REMAINING:		

PARAMETER	:	1 OFFLINE
SORT FIELDS	:	SEARCH HISTORIE
FIELDS	:	AU PY
RECORDS	:	5 TO 999999

REMARKS :

MAINSEARCH-S= 71.00 HITS: 227

810101-860430 CNR=XNBBM002;QN=0593 MEDLARS-2 /@ NLM

MS S:71.00

1.00	45038	FIND	D ALL BACTERIAL INFECTIONS
2.00	34714	FIND	1/IM=1
3.00	36717	FIND	D ALL INFECTION
4.00	24118	FIND	3/IM=1
5.00	6364	FIND	D ALL MYCOSES
6.00	4982	FIND	8/IM=1
7.00	2267	FIND	D ALL RICKETTSIAL INFECTIONS
8.00	1813	FIND	7/IM=1
9.00	28548	FIND	D ALL VIRUS DIS
10.00	22189	FIND	9/IM=1
11.00	19718	FIND	D ALL PARASITIC DIS
12.00	16595	FIND	11/IM=1
13.00	91677	FIND	OR 2;4;6;8;10:12
14.00	23336	FIND	D ALL GENITAL DISEASES, FEMALE
15.00	12501	FIND	D ALL BREAST DIS
16.00	2341	FIND	13 AND 14/IM=1
17.00	381	FIND	13 AND 15/IM=1
18.00	4455	FIND	13 AND PREGNANCY
19.00	6536	FIND	16 TO 18
20.00	67894	FIND	D ALL ANTI-INFECTION AGENTS
21	4634	FIND	D ALL ANTHELMINTICS
22. J	7672	FIND	D ALL ANTIPROTOZOAL AGENTS
23.00	76145	FIND	20 TO 22
24.00	7369	FIND	23/ME
25.00	127	FIND	24 AND 19

26.00	2973	FIND	23/BL
27.00	27	FIND	26 AND 19
28.00	602	FIND	23/UR
29.00	1	FIND	28 AND 19
30.00	1778	FIND	23/AN
31.00	8	FIND	30 AND 19
32.00	309	FIND	23/CF
33.00	0	FIND	32 AND 19
34.00	151	FIND	OR 25;27;29;31;33
35.00	114503	FIND	OR 1;3;5;7;9;11
36.00	3650	FIND	35 AND 14
37.00	610	FIND	35 AND 15
38.00	5645	FIND	35 AND PREGNANCY
39.00	8805	FIND	36 TO 38
40.00	5071	FIND	OR 26;28;30;32
41.00	52	FIND	40 AND 39
42.00	167	FIND	41 OR 34
43.00	196	FIND	24 AND 39
44.00	227	FIND	41 OR 43
45.00	227	FIND	34 OR 44
46.00	210	FIND	45 AND HUMAN
47.00	206	FIND	46 AND FEMALE
48.00	79	FIND	47 AND LA=(ENGL;GERM)
49.00	127	FIND	47 NOT 48
50.00	104	FIND	49 AND LA=JAPANESE
51.00	25	FIND	48 AND REVIEW
52.00	8	FIND	48 AND FT=REVIEW/TI
53.00	26	FIND	51 OR 52
54.00	53	FIND	48 NOT 53
55.00	30	FIND	54 AND ED>83
56.00	56	FIND	55 OR 53
57.00	27553	FIND	23/PD
58.00	12003	FIND	23/AD
59.00	7664	FIND	23/AE
60.00	80797	FIND	OR 24;26;28;30;32;57;58;59
61.00	906	FIND	60 AND 39
62.00	627	FIND	61 AND LA=(ENGL;GERM)
63.00	86	FIND	62 AND REVIEW
64.00	16	FIND	62 AND FT=REVIEW/TI
65.00	89	FIND	63 OR 64
66.00	538	FIND	62 NOT 65
67.00	176	FIND	66 AND ED>84
68.00	265	FIND	67 OR 65
69.00	56	FIND	56
70.00	51	FIND	69 AND ED<03.86
71.00	227	FIND	68 NOT 70

Tab. 2: DIMDI: Printout-No. XNBBM0020593/ 11:53

Weiterhin wurden entsprechend verwertbare aktuelle Quellen hinzugenommen, sowie auf Lehrbücher der Pharmakologie zurückgegriffen (vor allem im einleitenden und allgemeinen Teil), um auf diese Weise die neuesten pharmakokinetischen Erkenntnisse vor einen allgemeinen Hintergrund zu stellen.



III. ERGEBNISSE

1. EINLEITENDE BETRACHTUNG ZUR PHARMAKOKINETIK

Verschiedene Faktoren müssen bei der Chemotherapie in der Schwangerschaft berücksichtigt werden, nämlich Nebenwirkungen und toxische Effekte sowohl für die Mutter als auch für das Kind, sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften der Chemotherapeutika für Mutter, Fetus und Neugeborenen.

Während man früher eine gewisse Schutzfunktion der sog. Plazentabarriere annahm gegen exogene Faktoren, zeigte sich doch, daß dies nur in sehr begrenztem Ausmaß zutrifft. Im ersten Schwangerschaftsdrittel werden fast alle Stoffe auf den Embryo übertragen. Nur im zweiten Trimester übt die Plazenta eine gewisse Selektivfunktion aus, während im letzten Drittel der Schwangerschaft, bedingt durch physiologische Faktoren, nicht unerhebliche Mengen zugeführter Arzneimittel transplazentar auf den Fetus übertragen werden.

Im Verlaufe der Schwangerschaft finden im mütterlichen Organismus eine Reihe physiologischer Veränderungen statt, wie nachfolgend aufgeführt. Zunahme sowohl des intra- als auch des extravaskulären Volumens, was zu einem erhöhten Verteilungsvolumen (und damit zu niedrigeren mütterlichen Serumkonzentrationen) und zu niedrigeren Plasmaproteinkonzentrationen führt. Die Albuminkonzentration im Plasma sinkt von 4.3 g/dl bei Nichtschwangeren auf ca. 3.0 g/dl in der Spätschwangerschaft, wodurch das Verhältnis des freien zum gebundenen Anteil vieler Antibiotika beeinflusst wird. Dadurch wird ein insgesamt niedrigerer Serumspiegel, eine Zunahme des Plasma-Gewebe-Verteilungsquotienten und eine erhöhte Clearance erreicht.

Die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtra-

tionsrate steigen an (um bis zu 50% bis zum vierten Monat). Es resultieren eine kürzere Halbwertszeit und eine erhöhte Clearance des Pharmakons. Sub partu jedoch ist eine verzögerte Pharmaka-Elimination, bedingt durch Clearance-Erniedrigung, festzustellen.

Als Folge des wachsenden Uterus kommt es zu verringertem Tonus und verringerter Motilität des mütterlichen Gastrointestinaltrakts, was über verzögerte Magenentleerung in den Dünndarm und verlängerte Darmpassagen die Bioverfügbarkeit und Wirkung der Arzneistoffe beeinflusst.

Schließlich führt das fortschreitende Dünnerwerden der Plazentamembran zu zunehmender transplazentarer Diffusion: fetale Serumkonzentrationen steigen, mütterliche sinken.

In der Spätschwangerschaft tendieren mütterliche Antibiotikakonzentrationen dazu, niedriger zu sein im Vergleich zu Nichtgraviden. Teilweise liegen sie um 10-50% niedriger (Aminoglykoside, Ampicillin, Cefazolin), aber auch unveränderte Serumspiegel kommen vor (Cephaloridin, Clindamycin).

Grundsätzlich findet man bidirektionalen Transfer durch die Plazenta. Die transplazentare Passage von Antibiotika hängt von vielen Faktoren ab, hauptsächlich von den physikalischen und physiologischen Eigenschaften des Pharmakons: Fettlöslichkeit, Molekülgröße, Ionisationsgrad, plazentarer Blutfluß, Entwicklungsstadium der Plazenta. Ein Stoff mit einem Molekulargewicht unter 500, hoher Lipidlöslichkeit, geringem Ionisationsgrad und niedriger Affinität zur Proteinbindung kann die Plazenta leichter überschreiten. Ein Stoff mit einem Molekulargewicht über 1000 kann durch seine Größe zurückgehalten werden. Nur der freie, ungebundene Anteil kann von der Mutter via Plazenta auf den Feten übergehen.

Das Entwicklungsstadium der Plazenta wirkt sich in-

sofern auf die transplazentäre Passage aus, als mit zunehmendem Wachstum die Dicke der Plazentamembran abnimmt und die Permeabilität und Diffusionsrate der Moleküle erhöht wird.

Wesentlichster Austauschvorgang ist die einfache Diffusion. Daneben findet man erleichterte Diffusion und aktiven Transport. Quantitativ stellen sie den geringeren Teil dar. Fast jede Arznei kann also über einfache Diffusion bis zu einem gewissen Grad die Plazenta überschreiten. Die Höhe der plazentaren Diffusion ist direkt proportional dem maternal-fetalen Konzentrationsgradienten, der Oberfläche der Plazenta, und indirekt proportional der Dicke der Plazentamembran. Pathologische Veränderungen der Plazenta in Zusammenhang mit mütterlichen systemischen Krankheiten (Diabetes mellitus u.a.) können die Permeabilität und Transmission beeinflussen.

Nach einer einzigen i.v.-Infusion an die Mutter findet man schon nach 30-60 min Höchstwerte im Nabelschnurblut, ebenso im fetalen Blut. Im Fruchtwasser ist die Substanz erst nach einer beträchtlichen Zeitspanne (Stunden) festzustellen. Der Antibiotikaspiegel im Fruchtwasser hängt im letzten Schwangerschaftsdrittel großteils von der Antibiotikaexkretion im fetalen Urin ab. Daher sind Antibiotikaspiegel am Ende der Schwangerschaft viel höher als am Anfang, und unbedeutend bei intrauterinem Fruchttod.

Der fetale Kreislauf variiert stark im Laufe der Schwangerschaft. Antibiotika können den Fetus entweder über plazentaren Transfer erreichen, oder über hinreichende Konzentrationen im Fruchtwasser, von wo aus sie vom Fetus wieder geschluckt werden können und im fetalen Darm absorbiert werden können. Die Durchblutung der fetalen Nieren ist ausgezeichnet und Antibiotika können ohne weiteres in großen Mengen im Urin ins Fruchtwasser ausgeschieden werden. Fettlöslichkeit, Ionisation und

Proteinbindung sind wichtige Parameter der Drogenverteilung in die verschiedenen fetalen Kompartimente und Gewebe. Stark proteingebundene Antibiotika zeigen im fetalen Serum beträchtlich niedrigere Konzentrationen als im mütterlichen. Die fetale Leber verfügt über eine Reihe metabolischer Fähigkeiten. Trotzdem kann sie bestimmte Substanzen nicht verstoffwechseln, wegen fehlender enzymatischer Aktivität einiger Enzyme, wie Monooxygenasen, Epoxydhydrase, Glucuronyltransferase.

Gleiche Prinzipien gelten für die Exkretion in Muttermilch. Die meisten Stoffe kommen in nicht-ionisierter, nicht-proteingebundener Form in die Alveolarzellen der mamma. Normalerweise ist der pH-Wert der Muttermilch (6.8-7.0) niedriger als der des Plasmas. Von daher sind nur basische Antibiotika im mütterlichen Plasma weniger ionisiert, und mehr nicht-ionisierte Moleküle können vom Plasma in die Milch passieren. Sie neigen dazu, höhere Werte in Muttermilch und niedrigere im Serum zu erreichen. Stoffe mit höherem Verteilungsvolumen neigen dazu, niedrigere Spiegel im Plasma und daher auch in der Milch zu erreichen. Antibiotika gelangen primär durch Diffusion in die Muttermilch, man findet aber auch aktiven Transport oder apokrine Sekretion. Lipophile Stoffe scheinen höhere Peaks in kürzerer Zeit zu erreichen als weniger lipophile.

Obwohl fast alle während der Stillzeit eingenommenen Antibiotika in der Muttermilch erscheinen, wird das Kind gewöhnlich niedrigen und selten toxischen Dosen ausgesetzt. Arzneistoffe können in die Milch auch als inaktive Metaboliten ausgeschieden werden (z. B. 50% des Chloramphenicol in Muttermilch ist biologisch inaktiv), oder sie können vom Kind aufgenommen und nicht absorbiert oder im Darm unbrauchbar gemacht werden. Trotzdem sind einige Antibiotika, die in die Milch gelangen, sehr wirksam.

2. ANTIBIOTIKA

2.1. PENICILLINE

In den Jahren von 1980 bis 1985 finden sich in der Literatur Berichte über pharmakokinetische Untersuchungen folgender Penicilline: Ampicillin, Amdinocillin, Azlocillin.

2.1.1. AMPICILLIN

Adamkin et al (3) untersuchten an 23 Frauen und Neugeborenen den plazentaren Transfer von Ampicillin. 16 Frauen erhielten kurz vor der Entbindung eine einzige intravenöse Bolusinjektion von 2 g, drei erhielten eine 1 g-Bolusinjektion und vier erhielten eine 2 g-Dosis, gefolgt von einer 1 g-Dosis (15 Patientinnen erhielten Ampicillin prophylaktisch vorm Kaiserschnitt, 8 Patientinnen wegen Schwangerschaftskomplikationen). Während der Entbindung wurde Blut aus der Nabelvene entnommen (16 min bis 5 h 32 min nach Applikation).

Die Konzentration von Ampicillin im Nabelvenenblut schwankte zwischen 2.9 und 36.2 µg/ml. In 82.6% der Fälle betrug die Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Geburt weit über 5 µg/ml und lag somit weit über der MIC.

Das Verhältnis zwischen fetaler und mütterlicher Konzentration war bei Frühgeburten (28., 32., 36. Woche) und ganz ausgetragenen Kindern gleich groß. Der durchschnittliche Blutspiegel lag bei den Patientinnen, die Ampicillin prophylaktisch erhielten, bei 19.7 µg/ml und bei 16.9 µg/ml bei den Neugeborenen. (3)

2.1.2. AMDINOCILLIN

Amdinocillin gehört zu den Betalactamantibiotika und ist ein Derivat der 6-Amdinopenicillansäure, mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen viele gramnegative Keime. Amdinocillin wird sowohl parenteral verab-

reicht als auch oral in Form von Pivamdinocillin, dem Pivaloyloxymethylester des Amdinocillin.

Absorption:

Amdinocillin wird nach oraler Applikation in Form von Pivamdinocillin aufgenommen und vermutlich während oder unmittelbar nach Absorption vollständig zu Amdinocillin hydrolysiert.

Je nach Applikationsart und Dosis wird von verschiedenen Peaks und unterschiedlichen Zeiten bis zum Erreichen des Peaks berichtet (9,6). Roholt fand weiterhin niedrigere und später erreichte Peaks bei Applikation mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand (5). Die Fläche unter der Blutspiegelkurve ist in beiden Fällen gleich groß. Signifikante Unterschiede zwischen Tabletten, Kapseln und wässrigen Lösungen wurden nicht gefunden.

Roholt berichtete nach oraler Gabe von 200 mg Peaks von 3.2 µg/ml, nach Gabe von 400 mg Peaks von 5.2 µg/ml, sowie nach Gabe von 800 mg Peaks von 8.1 µg/ml, also einen nichtlinearen Serum-Konzentrationsanstieg (5).

Harold und Neu fanden bei Applikation von 250 mg Peaks von 2 µg/ml und bei Verdoppelung der Dosis einen Peak-Anstieg auf nur 2.5-3 µg/ml. Nach einer bis zwei Stunden war die maximale Plasmakonzentration erreicht. Sechs Stunden nach Applikation der 250- und 500 mg-Dosis betrugen die Serumspiegel durchschnittlich 0.1 resp. 0.3 µg/ml. Die Halbwertszeit beträgt 0.8-1.2 h, im Durchschnitt eine Stunde. Lediglich bei älteren Menschen beobachtete man Peaks erst nach 2.5 h (im Vergleich zu 1 h bei jungen gesunden Probanden) sowie eine verlängerte Halbwertszeit von etwa 3.97 h (5).

Nach i.v.-Infusion von 10 mg/kg Körpergewicht wurden in den Untersuchungen von Meyers et al. nach 15 min Spitzenwerte von 49.4 ± 22 µg/ml gefunden. Nach Infusion von 15 mg/kg fanden sie einen beachtlichen

Wert von $87.3 \pm 42.3 \mu\text{g/ml}$, was einer Steigerung um 80% entspricht. Die AUC (Fläche unter der Blutspiegelkurve) nahm dabei um 90% zu. 2.75 h nach der Infusion fand man Plasmakonzentrationen von $2.6 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ und $5.6 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ für die 10- und 15 mg-Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dosisunabhängig $0.89 \pm 0.23 \text{ h}$, während die Clearance nach der 10 mg-Infusion 14.9 l/h und bei der 15 mg-Infusion 11.7 l/h beträgt (49).

Vergleicht man die AUC bei oraler Applikation mit der bei i.v.-Infusion äquivalenter Mengen (500 mg), findet man einen Wert von $7.87 \mu\text{g/ml}$ (oral), dem ein Wert von $24.5 \mu\text{g/h/ml}$ (i.v.) gegenübersteht. Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen zeigten bei mehrfacher Applikation keine Kumulation, wenn keine Nierenfunktionsstörung vorlag.

Nach i.m.-Injektion von 200 mg Amdinocillin beträgt der Peak ca. $6 \mu\text{g/ml}$, was einem Peak bei einer oral verabreichten Dosis von 400 mg entspricht (54). Me-

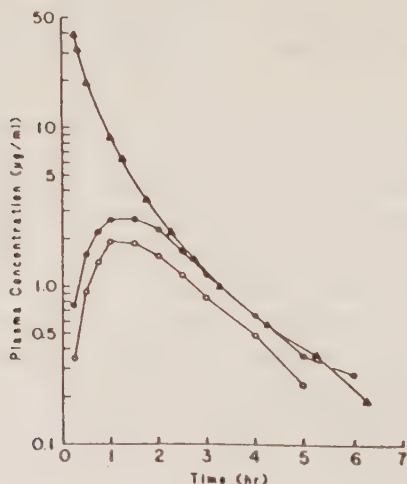


Abb. 1: Plasmakonzentrationen von Amdinocillin nach

- ▲ i.v.-Infusion von 500 mg
- oraler Gabe von 250 mg
- oraler Gabe von 500 mg (54)

yers et al. berichteten über Peaks von 26.5 ± 12.3 $\mu\text{g/ml}$ nach Injektion von 15 mg. Die Halbwertszeit betrug 0.8-1 h, die AUC 48 bzw. 68.4 $\mu\text{g/h/ml}$ (49). Nachfolgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen (Mean) und Standardabweichungen (SD) von Amdinocillin ($\mu\text{g/ml}$) bei oraler und intravenöser Verabreichung (55).

Time (hours)	Pivaminocillin				Amdinocillin	
	250 mg. oral		600 mg. oral		500 mg. intravenous	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	ND	...	ND	...	ND	...
0.25	0.35	0.29	0.76	0.60	39.0	7.67
0.33	...	...	...	...	31.8	7.46
0.5	0.93	0.59	1.59	0.99	19.4	4.46
0.75	1.43	0.73	2.21	0.93	8.59	1.26
1	1.92	0.62	2.83	1.01	6.37	1.37
1.5	1.93	0.41	2.68	0.79	3.51	0.76
2	1.56	0.47	2.30	0.76	2.17	0.50
2.5	1.18	0.46	1.67	0.57	1.47	0.41
3	0.85	0.46	1.19	0.37	0.99	0.25
4	0.49	0.20	0.66	0.18	0.57	0.11
6	0.24	0.19	0.37	0.14	0.37	0.13
8	0.1	...	0.28	0.14	0.19	...
8	ND	...	0.1	...	ND	...

SD = standard deviation, ND = nondetectable.

Tab. 3: Durchschnittliche Plasmakonzentrationen und Standardabweichungen von Amdinocillin bei oraler und intravenöser Verabreichung (55).

Die Konzentration-Zeit-Kurve (Abb. 1) post infusionem scheint biphasisch zu verlaufen, sodaß es sich hier um ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell handelt (schnelle alpha-Phase mit einer Halbwertszeit von 0.058-0.347 h, beta-Phase mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 0.989 h). Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment beträgt 6.19-15.9 l. Die Konzentrations-Zeit-Kurve nach oraler Applikation entspricht einem Ein-Kompartiment-Modell.

Verteilung:

Amdinocillin unterzieht sich einer weiten Verteilung im menschlichen Organismus (ähnlich dem Ampicillin). Bedingt durch seine geringe Bindung an Plasmaproteine (ca. 10%) findet man relativ hohe Arzneikonzentrationen in der interstitiellen Flüssigkeit (54). Werte von 14 $\mu\text{g/ml}$ wurden 1.5 h nach i.v.-Infusion

bei gesunden Versuchspersonen ermittelt, nach 5 h waren noch 3 µg/ml nachweisbar.

Im Liquor cerebrospinalis fand man Konzentrationen von 0.1-6.9 µg/ml ein bis zwei Stunden nach Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht.

Die Roche Laboratorien (Nutley, New Jersey) veröffentlichten einen Bericht, wonach an Patienten eine Woche nach Cholezystektomie 600 mg Amdinocillin verabreicht wurden, mit dem Ergebnis, daß die Höchstkonzentration an Amdinocillin in der Galle etwa dreimal so hoch ist als im Serum (nach zwei Stunden fand man 10 µg/ml) und die Fläche unter der Gallenspiegelkurve das Vierfache der Fläche unter der Blutspiegelkurve beträgt (54).

Multiple Dosierungen in einem Zeitraum von 24 h führten zu hohen Spiegeln in der Galle des großen Gallengangs und der Gallenblase. In letzterer wurden Werte von 0.47-14.35 µg/ml gefunden, während in der Galle des großen Gallengangs Konzentrationen von 0.09-8.20 µg/ml gemessen wurden (54).

Eine Einzeldosis Pivamdinocillin führte bei schwangeren Frauen nach zwei bis drei Stunden zu Peak-Werten bei Mutter und Fetus. Während des Kaiserschnittes betrugen die Konzentrationen im Nabelschnurblut 17-41% der mütterlichen Blutkonzentration. Nach einer Dosis von 100 mg fand man im Fruchtwasser Maximalwerte von 0.3 µg/ml. Ferner fand sich nach Verabreichung von 100 mg Amdinocillin (oral) an stillende Mütter nach einer und drei Stunden kein Amdinocillin in der Muttermilch (Roche Lab.) (54).

Pharmakokinetische Studien an Neugeborenen ergaben bei i.m.-Injektion von 40 mg/kg/d, aufgeteilt in sechs Tagesdosen à 6.6 mg/kg, Plasmapeaks von 9-28 µg/ml, durchschnittlich 18 µg/ml. Die Halbwertszeit liegt bei 3.1 h (1.5-4 h) und ist erwartungsgemäß bei Frühgeburten länger (54).

Elimination:

Amdinocillin wird durch tubuläre Sekretion vom Kör-

per ausgeschieden, die hohe und teils exzessive Urinkonzentrationen bewirkt. Nach Gabe von 10 mg/kg i.v. fand man Werte von 2.444-360 µg/ml, im Durchschnitt 1.139 µg/ml innerhalb der ersten halben Stunde, 35-564 µg/ml nach 4 h und 12-279 µg/ml nach 6 h (6). Die höchste Ausscheidungsrate zeigt sich in den ersten zwei Stunden nach i.v.-Infusion bzw. in den ersten vier Stunden nach oraler Administration. 70-90% unverändertes Amdinocillin findet man im Urin nach i.v.-Infusion, während es nach oraler Gabe nur 25-60% sind (54).

Harold und Neu veröffentlichten 1983 die nachfolgende Tabelle über die Ausscheidung von Amdinocillin nach oraler und i.v.-Applikation.

Time Period (Hours)	Oral		Intravenous
	250 mg (Percent Recovery)	500 mg (Percent Recovery)	500 mg (Percent Recovery)
0-2	116 ± 5.4	136 ± 4.3	55.9 ± 11.5
2-4	114 ± 6.4	71 ± 3.4	6.9 ± 2.2
4-6	23 ± 1.3	2.7 ± 1.1	2.3 ± 1.4
6-8	10 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.4
8-24	0.8 ± 1.3	0.5 ± 0.8	ND
0-24	29.2 ± 8.8	24.8 ± 4.8	88.5 ± 11

ND = nondetectable

Tab. 4: Durchschnittliche Ausscheidung von Amdinocillin nach oraler und intravenöser Applikation (55).

Mit steigender Dosis (oral) scheint die Ausscheidung im Urin relativ zu sinken.

Gleichzeitige Gabe von Probenicid erhöhte die Serumspiegel von 4.3 auf 5.7 µg/ml und die AUC von 8.3 auf 14.3 µg/ml/h bei gleichzeitiger Erniedrigung der renalen Ausscheidungsrate (54).

Signifikante Kumulationen zeigten sich, ebenso wie beim Ampicillin, nur bei erheblichen Nierenfunktionsstörungen, bei einer Creatinin-Clearance von unter 10 ml/min (54).

2.1.3. AZLOCILLIN

Azlocillin zählt zusammen mit Mezlocillin und Piperacillin zur Klasse der Acylureidopenicilline. Chemisch handelt es sich um alpha-(3-acylureido)benzylpenicilline. Das Wirkungsspektrum von Azlocillin umfaßt zahlreiche Keime: penicillinasenegative Staphylokokken, gramnegative Bazillen wie *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus influenzae*, bes. *Pseudomonas*, einzelne *Proteus*-Arten, *B. fragilis*.

Da toxische Eigenschaften und teratogene Wirkungen nicht nachweisbar sind, ist Azlocillin auch in der Schwangerschaft einsetzbar.

Absorption:

Azlocillin wird kaum aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert (8). Systematische Studien über Absorption nach intramuskulärer Injektion beim Erwachsenen liegen bisher noch nicht vor. Gute Absorption nach intramuskulärer Injektion zeigte sich bei einer Studie an Neugeborenen (8). Da sowohl die chemischen als auch die pharmakokinetischen Eigenschaften von Azlocillin und Mezlocillin nach intravenöser Injektion ähnlich sind, kann man annehmen, daß intramuskuläre Injektion von Azlocillin bei Erwachsenen ähnliche Serumspiegel wie Mezlocillin ergibt (Mezlocillin wird nach intramuskulärer Applikation gut absorbiert; therapeutische Serumkonzentrationen bestehen längere Zeit als nach intravenöser Applikation) (8).

Serumkonzentrationen und Dosisabhängigkeit:

Fernando et al. erstellten bei dreizehn Versuchspersonen eine Konzentrations-Zeit-Kurve nach einer 30-minütigen i.v.-Infusion von 2, 3 bzw. 4 g Azlocillin. Sie erhielten Plasma-Peaks von 174 ± 19 mg/ml (Infusion von 2 g), 214 ± 17 mg/ml (Infusion von 3 g) und 286 ± 11 mg/ml (Infusion von 4 g). Vier Stunden nach Applikation wiesen sie 6 ± 0.9

mg/ml, 10 ± 1 mg/ml und 26 ± 3 mg/ml nach. Die durchschnittlichen Halbwertszeiten betrugen 53 ± 2 min, 59 ± 3 min und 73 ± 3 min. Steigende Einzeldosen führten zu verlängerter Halbwertszeit (dosisabhängige Kinetik). Bei multipler Dosierung wird die dosisabhängige Kinetik ebenfalls deutlich. Infusionen von viermal täglich 3 g über fünf Tage hinweg zeigen eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit in diesem Zeitraum. Am ersten Tag betrug sie 61 ± 5 min, am fünften Tag 77 ± 4 min (22).

Bergan fand bei seinen Untersuchungen (1, 2, 5 g Azlocillin intravenös als Bolusinjektion), daß die Plasmakonzentration bei Dosissteigerung überproportional zunimmt. Analoges gilt für die AUC. Die Halbwertszeit betrug 0.9 h nach Injektion von 1 g, 1.5 h nach Injektion von 5 g. Es zeigte sich eine enge Beziehung zwischen Dosis und Halbwertszeit. Der dosisabhängigen Pharmakokinetik liegt eine begrenzte Kapazität im Metabolismus und in der Elimination zugrunde, was aus der Clearance (totale, renale, nicht-renale) hervorgeht (8).

Verteilung:

Die Serumproteinbindung von Azlocillin nimmt mit steigender Konzentration leicht ab und beträgt 46, 39 und 30 % bei Serumkonzentrationen von 2, 20 und 200 mg/l (Rosenkrantz u. Förster; 8). Nach Bergan kann sie zur Dosisabhängigkeit der Pharmakokinetik beitragen (8).

Das Verteilungsvolumen von Azlocillin beträgt nach den Untersuchungen von Fernando et al. nach Infusion von 1 und 2 g 16 ± 1 l (25 % des Körpergewichts) resp. 19 ± 1 l (30 % des Körpergewichts) und ist somit etwas größer als das Gesamtvolumen der Extrazellulärflüssigkeit (22).

Azlocillin kann in der peripheren Lymphe nachgewiesen werden, d.h. es kann direkt in die extrazelluläre Flüssigkeit passieren (8).

Azlocillin erscheint auch im Bronchialsekret. Die

Konzentrationen während akuter Bronchitis können 50-80 % der gleichzeitig gemessenen Serumkonzentrationen betragen (Giamarellou et al; 8). Im Knochen findet man deutlich niedrigere Werte als im Serum. Zwei Stunden nach Injektion von 5 g beträgt die Konzentration in der Spongiosa 26-31 mg/l, in der Corticalis noch weniger. Azlocillin erscheint in niedrigen Konzentrationen in der Perilymphe, wie aus Tierexperimenten hervorgeht. Peaks von 10 mg/l wurden eine Stunde nach i.v.-Injektion bei Meerschweinchen gemessen, bei gleichzeitiger Serumkonzentration von 120 mg/l. Die Halbwertszeit war zehnmal so groß als im Serum (8).

Hohe Spiegel wurden auch in der Galle festgestellt (Bergan; 8). Sie liegen z. T. beträchtlich über dem entsprechenden Serumspiegel und sind hoch im Vergleich zu anderen Betalactamantibiotika.

Metabolismus:

Bisher gibt es noch keine eindeutigen Angaben darüber wo der Stoffwechsel von Azlocillin stattfindet. Wahrscheinlich spielen dabei mehrere Faktoren eine Rolle: chemische Instabilität der Substanz (in vitro nachgewiesen); Enzyme sind möglicherweise am Abbau beteiligt; eine wichtige Rolle wird der Betalactamaseaktivität der Darmbakterien zugeschrieben (Azlocillin gelangt über die Galle in den Darm) (22). Graber, Arr und Csiba konnten zwei wesentliche Metaboliten identifizieren, nämlich Azlocillinpenicilloate und das Decarboxylationsprodukt Azlocillinpenilloate (22).

Exkretion:

Als Antibiotikum mit dosisabhängiger Kinetik hat Azlocillin Serumkonzentrationskurven, die im halblogarithmischen Diagramm nicht geradlinig verlaufen. Abb. 2 zeigt eine Serumkonzentrationskurve von Azlocillin nach einer intravenösen Bolusinjektion von 1 g bei einer gesunden Versuchsperson.

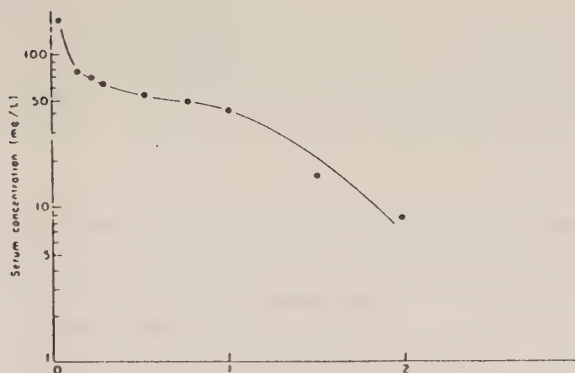


Abb. 2: Serumkonzentrationen von Azlocillin nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1 g an eine gesunde Versuchsperson (8).

Aus der Kurve geht ferner hervor, daß für Azlocillin ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell zutrifft. Nach intravenöser Injektion von 1, 2 und 5 g Azlocillin fand Bergan 59.4 %, 72.5 % und 74.7 % der applizierten Dosis unverändert im Urin (8)

Fernando ermittelte Urinkonzentrationen von durchschnittlich 2241, 5111 und 4494 ml/l innerhalb der ersten zwei Stunden nach i.v.-Infusion von 2, 3 und 4 g Azlocillin. Der größte Teil wurde innerhalb von sechs Stunden ausgeschieden (Abb. 3) (22).

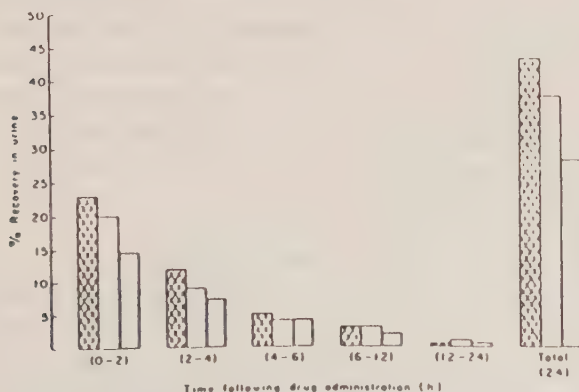


Abb. 3: Harnausscheidung von bioaktivem Azlocillin in den Studien von Fernando et al. (22).

Steigende Einzeldosen zeigen neben einer verlängerten Halbwertszeit einen verhältnismäßig größeren Anteil unveränderter Substanz im Urin (22). Spring und Follath berichten von 90 % nach einer Infusion von 10 g (22)

Pharmakokinetik bei extrakorporaler Hämodialyse und bei peritonealer Dialyse:

Die kinetischen Eigenschaften von Azlocillin sind bei Nierenfunktionsstörungen verändert. Die Ausscheidungsrate ist geringer und die Halbwertszeit bis zu 5-6 mal so groß als beim Gesunden (bis zu 235 min statt 60 min) (76).

Während extrakorporaler Dialyse ist die Ausscheidung wesentlich schneller, die Halbwertszeit sinkt auf etwa die Hälfte, durchschnittlich auf 112 min, was auf die kleine Molekülgröße und geringe Proteinbindung zurückgeführt wird. Dies muß bei Dialyse-Patienten bei der Dosierung berücksichtigt werden (76).

Einfluß von Lebererkrankungen:

Die Azlocillin-Konzentrationen in der Galle sind relativ hoch und liegen bei normaler Leberfunktion beträchtlich über dem Serumspiegel. Schwere Lebererkrankungen gehen mit verringerter Ausscheidung von Azlocillin über die Galle einher (8). Bei Patienten mit normaler Leberfunktion beträgt die Elimination über die Galle etwa 5.3 % (Untersuchungen von Gundert-Remy und Weber; 8), während bei beeinträchtigter Leberfunktion nur 0.2-0.5 % der Dosis in der Galle gefunden wurde.

Materno-fetaler Transfer:

Dimitris et al. untersuchten an 18 gesunden Frauen (in der 32.-40. Schwangerschaftswoche) die Verteilung von Azlocillin in verschiedenen Geweben, sowie die Ausscheidung. Alle 18 Frauen lagen in den Wehen, die Geburt war eingeleitet (mit Oxytozin in 17 Fällen; Kaiserschnitt in einem Fall). Jede Frau be-

kam eine intravenöse Bolusinjektion von 2 g Azlocillin. Die Proben (mütterliches Blut, Nabelschnurblut, Plazenta, Fruchtwasser, erster kindlicher Urin) wurden während der Austreibung und Abnabelung gewonnen (41).

Abb. 4 zeigt den zeitlichen Verlauf der Verteilung in den verschiedenen Geweben.

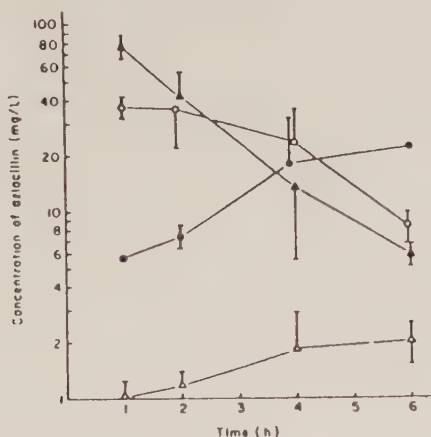


Abb. 4: Zeitverlauf der Azlocillin-Verteilung im Fetus. ▲ mütterliches Blut, ○ Nabelschnurblut, Serum, ● Fruchtwasser, △ Plazenta. (41)

Azlocillin dringt sofort in die verschiedenen Gewebe ein, wie aus den Konzentrationskurven und der AUC hervorgeht (Tab. 5).

	AUC ₀₋₆ (mg·h/l)	Half-Life (h)
Maternal serum	233.5	1.34
Umbilical cord blood	147.0	2.29
Amniotic fluid	75.5	
Placenta*	8.6	

Tab. 5: Kinetik von Azlocillin im mütterlichen Blut und in den fetalen Geweben (41).

Das Auftreten und Verschwinden im Nabelschnurblut verläuft parallel zum mütterlichen Blut. Dagegen stiegen im Fruchtwasser und in der Plazenta die Konzentrationen nach sechs Stunden noch an (Kumulation) (fetaler Urin wird ins Fruchtwasser ausgeschieden und der Fetus kann den Arzneistoff erneut aus dem Fruchtwasser aufnehmen) (41).

Im ersten ausgeschiedenen Urin (gemessen an fünf Neugeborenen) lagen die Azlocillin-Konzentrationen zwischen 6 und 53 mg/l (41). Die Konzentrationen in den untersuchten Geweben und Flüssigkeiten liegen für die meisten Azlocillin-empfindlichen Keime im therapeutischen Bereich (41). Es muß noch hinzugefügt werden, daß die meisten Versuchspersonen Oxytozin zur Geburtseinleitung erhielten. Es ist denkbar, daß die Azlocillin-Verteilung im fetalen Gewebe dadurch beeinflußt wurde. Ferner untersuchten Dimitris et al. die Konzentrationen im mütterlichen und fetalen Blut bei zwei Frauen (20. und 23.

Gewebe/Flüssigkeit	Antibiotikakonz. (µg/g(l))	
	Fall 1 ²	Fall 2 ³
Mütterliches Serum	69.0	48.0
Fruchtwasser	2.9	7.6
Nabelschnurblut (Serum)	18.0	12.0
Fetus: Serum		22.5
Urin		22.0
Leber	3.8	4.7
Milz	3.4	3.8
Niere	2.2	2.5
Herz	3.0	2.5
Uterus	4.8	
Gehirn	0.0	0.0
Lunge	3.0	1.7

- ² 20. Schwangerschaftswoche, Azlocillin 1 h vor der Entbindung appliziert
- ³ 23. Schwangerschaftswoche, Azlocillin 2 h vor der Entbindung appliziert

Tab. 6: Antibiotika-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und -geweben nach einer i.v.-Injektion von 2 g Azlocillin bei zwei schwangeren Frauen (41).

Schwangerschaftswoche), die nach vorzeitigem Blasensprung fehlgebärlen. Diese zwei Frauen erhielten 2 g Azlocillin i.v., 1 bzw. 2 Stunden vor der Entbindung. Die Antibiotika-Konzentrationen in den verschiedenen fetalen Geweben und Flüssigkeiten sind in Tab. 6 von Kafetzis et al. zusammengefaßt. Therapeutische Spiegel wurden außer im Gehirn in allen fetalen Geweben gemessen. Voigt et al. untersuchten an sieben schwangeren Patientinnen (30.-40. Schwangerschaftswoche) die pharmakokinetischen Eigenschaften nach einer langsamen intravenösen Bolusinjektion von 4 g Azlocillin und verglichen sie mit den Ergebnissen von vier nichtschwangeren Frauen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Halbwertszeit bei Schwangeren und nichtschwangeren Personen. Die Verteilungsvolumina sind im zentralen Kompartiment (der Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve deutet auf ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell nach intravenöser Applikation hin) nahezu identisch bei graviden und nichtgraviden Frauen. Diffe-

Parameter	schwangere Frauen		nichtschwangere Kontrollpersonen				
	eigene Ergebnisse	Kafetzis et al (1983)	eigene Ergebnisse	Lode et al (1977)	Bergan et al (1981)	Leroy et al (1980)	Wirth et al (1976)
				(2g)	(5g)		(2g)
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0,08		0,16				
$T_{1/2\beta}$ (h)	1,09	1,30	1,20	1,29	1,50		0,86
K_{el} (h ⁻¹)	2,349		0,72	0,72			
K_{21} (h ⁻¹)	3,27		1,42	1,31			
K_{12} (h ⁻¹)	4,38		1,66	0,26			
V_1 (l)	9,83		8,40				8,40
V_2 (l)	5,62		16,30				6,60
V_{ss} (l)	15,45		24,70				15,00
Distributions Koeffizient (l/kg)	0,22		0,30	0,194	0,1-0,3		
			0,31				
T_{max} (h)			72,15				
C_{max} (µg/ml)	236,60		1065,00				
A_{max} (mg)	1518,40						
C_{ren} (ml/min)	90,30		159,20	111,60		94,00	105,10
$C_{non ren}$ (ml/min)	35,74		36,60			59,00	
C_{tot} (ml/min)	126,12		195,70			153,00	176,00
renale Fraktion	2,47		4,34			1,59	1,48
AUC (µg · h/ml)				789,30			
Urinausscheidung (%/24 h)	65,80		80,10	57,40	50-80	61,80	59,00

Tab. 7: Übersicht über die pharmakokinetischen Parameter nach i.v.-Applikation von 4 g Azlocillin (72).

renzen zeigen sich im peripheren Kompartiment - statistisch signifikante Unterschiede konnten aber nicht ermittelt werden (72). Der Verteilungskoeffizient bei Schwangeren und Nichtschwangeren liegt bei 0.22 bzw. 0.3. Maximale Konzentrationen im peripheren Kompartiment werden bei Graviden früher erreicht und liegen etwas höher, möglicherweise als Folge einer gering verminderten renalen Clearance in der Spätschwangerschaft.

Ferner wird die im Urin ausgeschiedene Menge des Pharmakons während der Schwangerschaft gering vermindert, wie aus Tab. 5 hervorgeht (Voigt et al. vergleichen hier die eigenen Ergebnisse mit anderen Literaturangaben) (72).

2.2. CEPHALOSPORINE

In der Literatur der Jahre 1980-85 findet man auffallend viele Studien über die neueren Cephalosporine, die sog. "third-generation"-Cephalosporine. Sie besitzen ein breites Wirkungsspektrum gegen gramnegative Stämme, einschließlich *Pseudomonas* und sind überdies betalactamasestabil.

Generell werden sie parenteral verabreicht (keine Absorption nach oraler Applikation).

Tab. 8 gibt einen Überblick über die wichtigsten pharmakokinetischen Fakten einiger dieser Cephalosporine, auf die später noch näher eingegangen wird.

Drug	Protein Binding (percent)	Apparent Volume of Distribution (liters)	Elimination Half-Life (hours)	Urinary Recovery (percent)	Biliary Excretion (percent)	Renal Tubular Secretion	Renal Clearance (ml/minute)	Dose Adjustment in Renal Failure at Glomerular Filtration Rate (ml/minute)
Ceftazidime	96½	8	7.0	50	40	-	7	15
Cefoperazone	90	8	2.2	20	70	-	20	-
Cefpiramide	90	10	5.2	25	70	+	5	15
Cefotetan	90	10	3.5	65	20	+	30	40
Cefmenoxime	75	18	0.9	70	<1	+++	170	40
Moxalactam	50	20	2.2	60	5	+	60	50
Cefotaxime	40	30	0.9	50½	8	+++	170	5
Ceftizoxime	30	18	1.5	80	<1	++	110	50
Cefsulodin	30	18	1.6	90	<1	-	70	50
Ceftazidime	5	18	1.8	90	<1	-	90	50

Tab. 8; Pharmakokinetische Daten von "third-generation"-Cephalosporine (35).

Zu beachten ist die lange Halbwertszeit von Ceftriaxone und Cefpiramide; die von daher nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Die anderen Substanzen müssen dreimal täglich appliziert werden, um ausreichende Serumspiegel aufrechtzuerhalten. Die Proteinbindung einiger dieser Cephalosporine ist sehr hoch, was sich auf die Fläche unter der Blutspiegelkurve (AUC), das Verteilungsvolumen, die glomeruläre Filtrationsrate und Clearance auswirkt (35).

Cefoperazone und Cefpiramide werden zu 70 % über die Galle ausgeschieden. Deshalb muß bei niereninsuffizienten Patienten die Dosis nicht reduziert werden. Die restlichen Substanzen werden über die Nieren ausgeschieden. Allgemein kann gesagt werden, daß Dosisanpassung notwendig ist bei Nierenfunktionsstörungen, bei einer glomerulären Filtrationsrate unter 40-50 ml/min und bei Neugeborenen.

Cephalosporine werden bei Hämodialyse filtriert und bei Peritonealdialyse eliminiert (quantitativ von der Proteinbindung abhängig) (35).

Zusammenfassend kann man sagen, daß diese Cephalosporine über hohe antibakterielle Aktivität und Sicherheit verfügen und ihre kinetischen Eigenschaften ihre Anwendung in vielen schwierigen klinischen Fällen erleichtern.

2.2.1. CEFMENOXIM

Schentag et al. veröffentlichten 1984 einen Bericht über ihre Studien über Pharmakokinetik von Cefmenoxim an dreißig schwerkranken Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Die Patienten bekamen 1.0 g Cefmenoxim intravenös in einem Dosierungsintervall von sechs Stunden; die Dosis wurde empirisch auf 2 g alle 6-8 h erhöht, wenn sich nach dem vierten Tag keine Besserung zeigte. Blutproben wurden zur Zeit $t = 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6$ und 8 h entnommen, sowie der 24 h-Urin gesammelt und gemessen (65).

Der proteingebundene Anteil von Cefmenoxim war im Konzentrationsbereich von 6.25-100 µg/ml konzentrationsunabhängig und lag bei den Patienten durchschnittlich bei $43.6 \pm 13.7 \%$ und differierte damit beträchtlich von den Werten, die beim gesunden Laborpersonal oder in Blutkonserven gemessen wurden: 78-84 % bzw. 70.2 % (65).

Die Halbwertszeit schwankte zwischen 0.8 und 2.9 h und stand in enger Korrelation zur Creatinin-Clearance.

Im 24 h-Urin fanden sich $76.9 \pm 19.8 \%$ der Tagesdosis. Tubuläre Sekretion und glomeruläre Filtration waren zu gleichen Teilen an der Ausscheidung beteiligt. Die Clearance des freien Cefmenoxim stand in engem Zusammenhang zur Creatinin-Clearance (Abb. 5) (65).

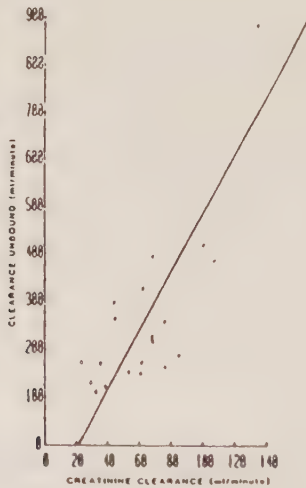


Abb. 5: Verhältnis zwischen der Clearance des nicht-gebundenen Cefmenoxim und der Creatinin-Clearance (65).

Prof. Fourtillan und Mitarbeiter untersuchten an sechs männlichen gesunden Probanden die Pharmakokinetik von Cefmenoxim nach intravenöser Applikation von 0.5, 1 und 2 g, sowie nach intramuskulärer In-

jektion von 0.5 und 1 g. Wie aus Tab. 7 hervorgeht, sind die Werte für die AUC der applizierten Dosis in beiden Fällen direkt proportional. Es läßt sich eine lineare Kinetik ableiten, zumindest im Bereich der hier verabreichten Dosen (28).

Dose	Mean Plasma Concentrations ($\pm$ SEM)									
	At 5 Minutes	At 10 Minutes	At 15 Minutes	At 30 Minutes	At 1 Hour	At 2 Hours	At 4 Hours	At 6 Hours	At 8 Hours	At 12 Hours
0.5-g IM	10.6 (1.7)	16.8 (2.2)	17.0 (1.8)	18.0 (1.8)	15.4 (1.7)	7.8 (0.6)	2.1 (0.3)	0.6 (0.1)	...	...
0.5-g IV	54.1 (1.7)	38.7 (2.2)	31.5 (1.7)	19.9 (1.1)	10.9 (0.8)	4.1 (0.4)	1.0 (0.1)	0.3 (0.1)	0.10 (0.03)	...
1.0-g IM	20.4 (3.9)	27.7 (4.8)	35.3 (3.5)	39.2 (2.1)	32.2 (1.6)	17.5 (0.3)	5.0 (0.4)	1.7 (0.2)	0.6 (0.1)	...
1.0-g IV	117.4 (4.2)	84.2 (5.2)	68.7 (2.1)	44.0 (1.8)	25.0 (0.9)	10.2 (0.7)	2.4 (0.2)	0.8 (0.1)	0.3 (0.1)	...
2.0-g IV	181.5 (8.9)	150.2 (9.3)	130.2 (10.5)	89.9 (8.2)	50.9 (4.8)	22.5 (3.2)	6.3 (1.1)	1.7 (0.4)	0.7 (0.2)	0.2 (0.1)

Tab. 9: Durchschnittliche Plasmakonzentrationen im Zeitverlauf nach Applikation von Cefmenoxim an sechs gesunde Versuchspersonen (18).

Renal wird vorwiegend unverändertes Cefmenoxim ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist, da es sich um Kinetik erster Ordnung handelt, dosisunabhängig und konstant (1.1-1.58 h), ebenso das Verteilungsvolumen (28).

Für intramuskuläre Injektion von 1 g trifft ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell zu - für intravenöse Injektion von 1 und 2 g ein offenes Drei-Kompartiment-Modell.

Serum- und Gewebeskonzentrationen:

Serum- und Gewebeskonzentrationen wurden von Daschner et al. an 29 Frauen, die vor abdominaler oder vaginaler Hysterektomie standen, sowie an 10 Personen, an denen eine Herzoperation erfolgen sollte, ermittelt (20).

Die 29 Frauen erhielten eine intravenöse Bolusinjektion von 7 g. Die Serum-Peaks lagen bei 23.4 mg/l und waren 1-2 h nach Injektion erreicht. Nach 3-4 h waren noch 7.2, nach 5-6 h noch 0.9 mg/l vorhanden. Im Myometrium, Endometrium und in den Tuben wurden Maximalwerte von 7.6, 4.9 und 8.2 mg/l ebenfalls

1-2 h nach Injektion erreicht (20).

Site	Hours				
	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
Plasma	23.4 ± 5.6 ^{(3)¹}	9.7 ± 2.3 ⁽⁴⁾	7.2 ± 2.0 ⁽⁵⁾	1.7 ± 0.5 ⁽⁷⁾	0.9 ± 0.3 ⁽⁷⁾
Myometrium	7.6 ± 3.9 ⁽³⁾	3.6 ± 1.3 ⁽⁶⁾	2.0 ± 1.5 ⁽⁵⁾	0 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁷⁾
Endometrium	4.9 ± 4.9 ⁽²⁾	5.2 ± 3.6 ⁽⁴⁾	1.1 ± 0.8 ⁽⁵⁾	0 ⁽⁷⁾	0 ⁽⁷⁾
Salpinges	8.2 ± 4.2 ⁽³⁾	3.1 ± 1.3 ⁽⁶⁾	2.1 ± 1.6 ⁽⁴⁾	0 ⁽⁷⁾	0 ⁽⁷⁾

Tab.10: Plasma- und Gewebekonzentrationen von Patientinnen nach einer Bolusinjektion von 7 g (22).

(Die Japaner Cho et al. erhielten im Myometrium, Endometrium und in den Tuben ähnliche Werte nach Injektion von 1 g) (20).

Nach vier Stunden waren keine Gewebsspiegel mehr nachweisbar.

Deutlich höher waren die Serum- und Gewebespiegel bei den Patienten, die sich der offenen Herzoperation unterzogen.

	Hours				
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
Plasma	134.9 ± 18.4 ^{(17)¹}	49.8 ± 5.5 ⁽¹⁴⁾	20.7 ± 4.2 ⁽⁷⁾	15.1 ± 5.8 ⁽⁶⁾	11.6 ± 7.2 ⁽⁴⁾
Subcutaneous tissue	38.0 ± 6.8 ⁽⁹⁾	19.8 ± 8.4 ⁽⁵⁾	7.4 ± 3.1 ⁽⁴⁾	4.5 ± 2.0 ⁽⁴⁾	2.7 ± 2.1 ⁽³⁾
Muscle	34.4 ± 7.9 ⁽⁸⁾	11.3 ± 4.0 ⁽⁵⁾	4.1 ± 2.1 ⁽³⁾	6.5 ± 3.5 ⁽³⁾	1.4 ± 0.8 ⁽³⁾
Heart valves	44.4 ± 8.1 ⁽⁸⁾	28.8 ± 8.1 ⁽⁹⁾	14.3 ± 5.4 ⁽³⁾	5.5 ± 1.1 ⁽²⁾	1.7 ⁽¹⁾

Tab.11: Plasma- und Gewebekonzentrationen von Cefmenoxim bei Patienten, die sich einer offenen Herzoperation unterzogen, nach einer Bolusinjektion von 2 g (20).

Transplazentare Passage:

Bergogne-Bérézin untersuchte an 21 Frauen, die kurz vorm Kaiserschnitt standen, die Konzentrationen von Cefmenoxim im mütterlichen Blut, im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser. Die Probanden wurden in vier Gruppen eingeteilt; je nach Gruppe wurden Proben 0.5 und 1, 1.5 und 2, 2.5 und 3, 3.5 und 4 h nach i.m.-

Injektion von 1 g Cefmenoxim entnommen (9). Tab. 12 zeigt das Ergebnis.

	n	Sampling time h ¹	Cefmenoxime, µg/ml		
			maternal blood ¹	amniotic fluid	fetal cord blood
Group 1	6	0.5	16.10 ± 7.50	1.01 ± 0.88	
		1	9.92 ± 2.11	1.39 ± 1.71	1.44 ± 0.78
Group 2	6	1.5	9.75 ± 3.09	1.46 ± 0.86	
		2	6.68 ± 2.20	1.66 ± 1.57	3.81 ± 2.02
Group 3	4	2.5	6.55 ± 1.83	3.35 ± 2.71	
		3	6.22 ± 2.06	4.72 ± 4.07	4.82 ± 2.94
Group 4	5	3.5	4.94 ± 5.07	3.98 ± 3.94	
		4	3.08 ± 3.46	2.92 ± 2.81	2.09 ± 1.9

Tab. 12: Durchschnittliche Konzentrationen von Cefmenoxim in mütterlichem Blut (maternal blood), Fruchtwasser (amniotic fluid) und fetalem Nabelschnurblut (fetal cord blood) (9).

Meßbare Konzentrationen zeigten sich in allen Proben.

Im fetalen Nabelschnurblut nahmen die Konzentrationen schnell zu und erreichten in Gruppe 3 ihr Maximum (Abb. 6).

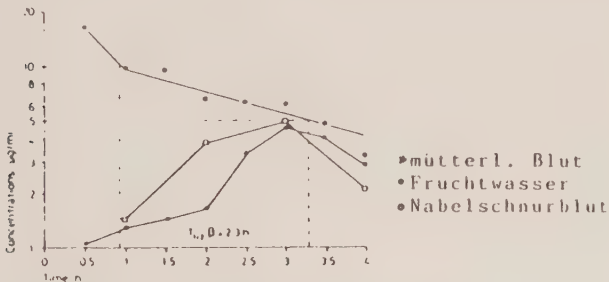


Abb 6: Kinetik von Cefmenoxim in mütterlichem Blut, Fruchtwasser und fetalem Nabelschnurblut (9).

Die Konzentrationen im Fruchtwasser und Nabelschnurblut schwankten stärker von Patient zu Patient als die Konzentrationen im mütterlichen Blut.

Die Maximalwerte im mütterlichen Serum lagen bei

16.10 $\mu\text{g/ml}$, nach 0.5 h. Die Konzentrationen nahmen danach langsam ab und betrugen nach 4 h noch 3.08 $\mu\text{g/ml}$ (9).

Im Nabelschnurblut wurden Peaks von 4.82 $\mu\text{g/ml}$ nach 3 h erreicht. Die Fruchtwasserkonzentrationen erreichten mit 4.72 $\mu\text{g/ml}$ ebenfalls nach 3 h ihren Höchstwert. Die Konzentrations-Zeit-Kurven von Nabelschnurblut und Fruchtwasser verliefen in etwa parallel. Weiterhin ging aus dieser Studie hervor, daß die Halbwertszeit in der Spätschwangerschaft verlängert ist (2.3 statt 1.4 h) (9).

Es bleibt festzuhalten, daß ein hoher Prozentsatz von Cefmenoxim die Plazenta passiert und ausreichende Serum- und Gewebeskonzentrationen im mütterlichen Blut und Gewebe, im fetalen Blut und im Fruchtwasser erreicht werden.

Weissenbacher et al. behandelten vierzig Frauen mit Infektionen im gynäkologischen oder geburtshilflichen Bereich mit 1 g (10 Fälle) bzw. 2 g (30 Fälle) Cefmenoxim intravenös täglich, über sieben Tage hinweg, und bestimmten die Konzentrationen im Serum und in der Muttermilch.

In fünf Fällen betrugen die Serum- und Milchkonzentrationen, 12 h nach der letzten Bolusinjektion gemessen, 1 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 1.75 $\mu\text{g/ml}$ am ersten Tag nach der Entbindung, 12 h nach Therapiebeginn mit Cefmenoxim. Weiterhin fanden sie nach 24, 36, 48 und 72 h im Serum 1.08, 1.05, 1.0 und 1.0 $\mu\text{g/ml}$ und in der Milch 1.40, 1.45, 1.19 und 1.10 $\mu\text{g/ml}$ (Abb 7) (75).

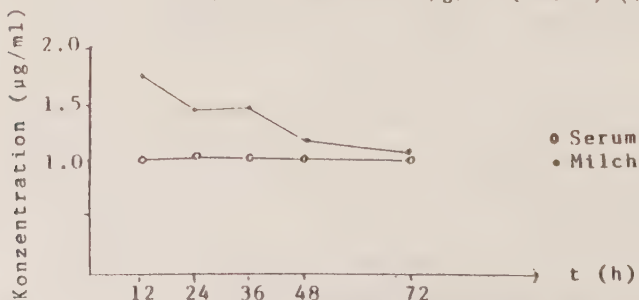


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der Cefmenoxim-Konzentration in Serum und Milch.

Bei fünf Patienten mit vorzeitigem Blasensprung, die 1 g Cefmenoxim als Bolusinjektion 0.5 h vor der Kaiserschnittentbindung erhielten, betrugen zum Zeitpunkt der Geburt die durchschnittlichen Konzentrationen im mütterlichen Serum 33 µg/ml, im Nabelschnurblut 7.4 µg/ml und im Fruchtwasser 2.3 µg/ml (75).

2.2.2. CEFTAZIDIM

Ceftazidim, ein 2-Aminothiazolyl-Cephalosporin, wurde von den Glaxo Research Laboratorien entwickelt. Es hat ein breites Wirkungsspektrum, ist betalactamastabil und wird mit großem Erfolg in der Chemotherapie eingesetzt.

Absorption, Serum- und Gewebeskonzentrationen:

Die Konzentrationskurven deuten auf ein offenes Zweikompartiment-Modell nach intravenöser und offenes Ein-Kompartiment-Modell nach intramuskulärer Injektion hin (61; von weiteren Autoren bestätigt); Fourtillan et al. beschrieben allerdings ein offenes Drei-Kompartiment-Modell nach intravenöser Applikation (61).

Die durchschnittlichen Plasmapeaks und die AUC steigen linear mit der Dosis an. Nach einer i.m.-Injektion wurden die Peaks bei Männern früher erreicht als bei Frauen. Multiple Dosierung von 2 g Ceftazidim intravenös alle 8-12 h zeigte bei gesunden Versuchspersonen keine Kumulation bis zum zehnten Tag (61).

Nach oraler Applikation verzeichnete man nur sehr geringe Absorption.

Gentry et al. untersuchten das kinetische Verhalten von Ceftazidim an gesunden Versuchspersonen und an Krebs- und Nierenkranken. Die Peakwerte im Serum betrugen nach i.m.-Injektion von 1 g Ceftazidim 37 µg/ml und nach einer i.v.-Bolusinjektion von 0.5 g 44 µg/ml. Nach 6 h waren noch Spiegel von 2.1 µg/ml

nachzuweisen. Nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1 g wurden Maxima von 100 µg/ml gemessen, die aber nach 12 h ebenfalls auf unter 1 µg/ml sanken (Abb 8) (31).

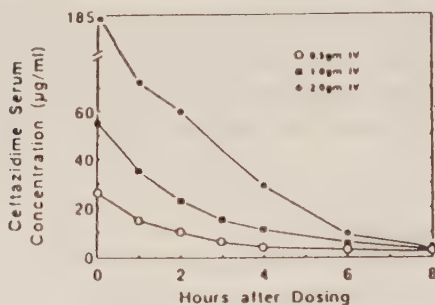


Abb. 8: Serumkonzentrationen von Ceftazidim nach einer Dosis von 0.5, 1.0 und 2.0 g i.v. (31).

Die durchschnittlichen Serumhalbwertszeiten liegen nach Sommers et al. zwischen 1.68 und 1.80 h nach i.v.-Bolusinjektion und zwischen 1.83 und 2.04 h nach i.m.-Injektion (61).

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen liegt bei gesunden Probanden nach einer einzigen i.v.-Bolusinjektion zwischen 15 und 20 l. Frauen weisen ein deutlich kleineres peripheres Kompartiment auf als Männer (bedingt durch ein geringeres extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen) (61).

Ceftazidim hat eine Proteinbindung von nur 5-10 % und gelangt leicht in den Extrazellulärraum, wo es Werte von etwa 50 % der Serumwerte erreicht (61). In vielen Geweben und Körperflüssigkeiten werden theapeutische Konzentrationen erreicht, durchschnittlich findet man 1-2 h nach Applikation die maximalen Konzentrationen. Saito fand, daß die Höchstwerte in der Galle 4 h nach i.v.-Injektion erscheinen (61).

In gesunder Hirnhaut findet man weniger als 1 µg/ml nach i.v.-Injektion, bei Meningitis dagegen bis zu

18 µg/ml bei einer Dosis von 2 g i.v. (61).

In der Calle liegen die Konzentrationen bei 35-45 µg/ml nach einer Bolusinjektion von 1 g (31).

Daschner et al. untersuchten die Verteilung von Cef-tazidim im Serum, Myometrium, Endometrium, Tuben und subkutanen Fett. Er injizierte 31 Patienten 2 g Cef-tazidim i.v. zu verschiedenen Zeiten (1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6 h vor Hysterektomie) und entnahm die ent-sprechenden Proben während der Operation. Tab. 13 zeigt das Ergebnis.

Specimens	Concentrations (mg/l) after				
	1-2 h	2-3 h	3-4 h	4-5 h	5-6 h
Serum	52.9 ± 15.0 (10)	48.0 ± 15.3 (11)	28.5 ± 18.4 (2)	20.7 ± 10.6 (5)	17.6 ± 9.1 (3)
Myometrium	18.9 ± 4.9 (9)	17.9 ± 3.2 (10)	12.3 ± 4.6 (2)	10.0 ± 4.6 (4)	9.2 ± 5.9 (4)
Endometrium	18.7 ± 4.7 (6)	14.8 ± 5.2 (9)	8.6 ± 4.0 (2)	7.8 ± 5.1 (4)	6.1 ± 4.5 (4)
Salpinges	18.8 ± 5.4 (6)	13.7 ± 5.7 (11)	17.2 ± 12.9 (2)	7.0 ± 3.1 (5)	6.0 ± 3.9 (3)
Subcutaneous tissue	6.9 ± 6.3 (2)	n.d.	8.6 ± 1.8 (2)	n.d.	n.d.

Tab. 13: Serum- und Gewebkonzentrationen von Cefta-zidim bei 31 Patienten nach einer i.v.-App-likation von 2 g (29).

Maxima von 52.9 mg/l wurden 1-3 h nach Injektion im Serum gemessen, danach nahmen sie langsam ab. Im Ge-webe wurden Höchstwerte ebenfalls nach 1-2 h gemes-sen. Die Konzentrationen im Myometrium waren etwas höher als im Endometrium und in den Tuben (nicht sta-tistisch signifikant); sie erreichten 43, 34 und 40 % der korrespondierenden Plasmakonzentrationen. Im sub-kutanen Fettgewebe lagen die Konzentrationen weitaus niedriger (21).

Das Ergebnis der Studie von Takase war, daß die Peaks in den verschiedenen uterinen Geweben (Cer-vix, Endometrium, Myometrium, Ovar, Eileiter, Vagi-na) 11-26 min nach i.v.-Injektion vom 1 g Ceftazi-dim erreicht wurden und zwischen 36 und 57 mg/kg lagen. Zwischen 0.5 und 7 h waren die Werte in al-len untersuchten Geweben ähnlich (68). Tab. 14 zeigt

neben den verschiedenen Werten (C_{max} = Peak) noch die Zeit bis zum Erreichen der Peaks (T_{max}) und die Halbwertszeiten ($T_{1/2}$) der verschiedenen Gewebe,

	No. of samples	Co (mg/l)	K_{el} (1/h)	T_1 (h)	AUC (mg·h/l)
Antecubital vein	94	443.3	2.31	1.24	192.2
Uterine artery	95	359.4	1.90	1.24	188.9

	No. of samples	T_1 (h)	T_{max} (h)	C_{max} (mg/kg)
Myometrium	91	1.24	0.31	44.9
Endometrium	90	1.38	0.35	36.0
Cervix	92	1.34	0.18	42.3
External of vagina	91	1.27	0.27	56.6
Ovary	84	1.51	0.44	41.3
Oviduct	84	1.26	0.44	42.7
Tissues (average)	—	1.32	0.44	42.3

Tab. 14: Pharmakokinetische Daten über Cefotazidim im Serum und in uterinen Geweben (68).

Cefotazidimspiegel in der Muttermilch:

Blanco et al. untersuchten die Konzentrationen von Cefotazidim in der Muttermilch. Ihre Patienten erhielten alle 8 h 2 g Cefotazidim i.v.. Am 2., 3. und 4. Tag wurden 5 ml Serum und 5-10 ml Muttermilch gesammelt, jeweils 0.5 h vor, 1 und 3 h nach Injektion. Die entsprechenden Konzentrationen in der Milch lagen bei 3.8, 5.2 und 4.5 µg/ml. Die Serumspiegel betrugen 7.6 µg/ml 30 min vor und 71.8 µg/ml 1 h nach der Injektion (10).

Die durchschnittlichen Konzentrationen lagen im Zeitraum bis zur 7. Dosis bei 3.9 µg/ml, danach bei 4.9 µg/ml (10).

Nach einer einzigen Dosis von 1 g Cefotazidim i.v. fanden Kafetzis et al. mittlere Werte von 0.26 µg/ml nach 1 h und 0.3 µg/ml nach 3 h in der Milch (10).

Höhere Spiegel, wie Blanco et al. sie fanden, lassen sich wahrscheinlich auf die multiple Dosierung zurückführen (10).

Metabolismus:

Metaboliten von Cefotazidim wurden unseren Informationen nach bisher noch nicht identifiziert, weder im Plasma, noch im Urin (61).

Elimination:

Ceftazidim wird größtenteils im Urin ausgeschieden. 66-94 % einer einzigen i.v.-Dosis finden sich innerhalb von 24 h im Urin (61).

Abb. 9 zeigt den prozentualen Anteil von Ceftazidim im Urin nach i.v.-Injektion von 1 g.

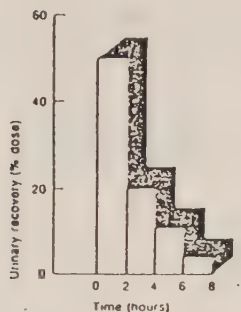


Abb. 9: Harnausscheidung von Ceftazidim nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1 g bei gesunden Versuchspersonen (61).

Die Konzentrationen im Urin sind mit 16 und 3 g/l in den ersten 2 h nach i.v.-Injektion von 2 und 1 g sehr hoch (61).

Ceftazidim wird primär durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die durchschnittliche Clearance von Ceftazidim lag bei gesunden Personen dosisunabhängig zwischen 72 und 141 ml/min, was 50-100 % der Creatinin-Clearance entspricht (61, andere Autoren bestätigen diese Angaben). Die renale Clearance beträgt 52-96 % der gesamten Plasma-Clearance.

Die Exkretion über die Galle macht wahrscheinlich weniger als 1 % der nicht-renalen Exkretion beim Gesunden aus, trotz mittlerer Gallekonzentrationen von 38 mg/l nach einer einzigen Dosis von 2 g i.v. (61).

Shimizu et al. berichten, daß die Gallekonzentration umgekehrt proportional zur Creatinin-Clearance ist und zwischen 27 und 133 mg/l (bei einer Creatinin-Clearance von 0 ml/min) schwankt (61).

Einfluß von Krankheiten auf die Pharmakokinetik:

Bei Nierenfunktionsstörungen wird Ceftazidim langsamer eliminiert. Die Halbwertszeit nimmt zu. Sie steigt von 1.8 h (normale Nierenfunktion) auf 3.4 h und über 14 h bei einer Creatinin-Clearance von 45-60 bzw. unter 10 ml/min, mit entsprechender Zunahme der Konzentration und der AUC (31).

Abb. 10 zeigt die Abhängigkeit der Serumkonzentration von der Creatinin-Clearance.

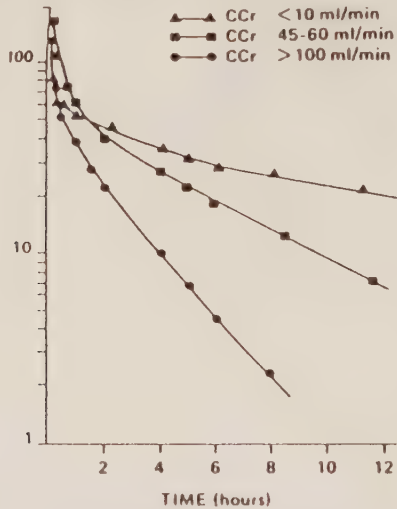


Abb. 10: Verhältnis zwischen Creatinin-Clearance und Serumkonzentration von Ceftazidim bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion (31).

Patienten mit zystischer Fibrose scheiden Ceftazidim schneller aus. Die mittlere Plasma-Clearance liegt bei 142-316 ml/min (61).

Verteilungsvolumen (36.7 l) und Halbwertszeit (4.3 h) lagen bei Patienten mit Ascites höher als beim Gesunden. Die renale Clearance ist niedriger (61).

Schwangerschaft:

Zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche wurden 50 % niedrigere Plasmakonzentrationen gemessen im Vergleich zu nicht graviden Frauen (61).

Neugeborene:

Prinsloo et al. fanden heraus, daß Neugeborene und Babies unter zwei Monaten Halbwertszeiten von durchschnittlich 4.18 h (z. T. bis 7.5 h) haben, Babies zwischen zwei und zwölf Monaten 2.00 h. Die Serumkonzentrationen liegen daher bei Neugeborenen höher (61).

2.2.3. CEFOXITIN

über Cefoxitin fanden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten.

French et al. berichten von einer Untersuchung, in der vierzig Frauen, die sich einer vaginalen oder abdominalen Hysterektomie unterzogen, eine Einzeldosis von 15 mg/kg intravenös erhielten. Blut- und Uterusproben (Fundus, Myometrium, Endometrium, Ova-

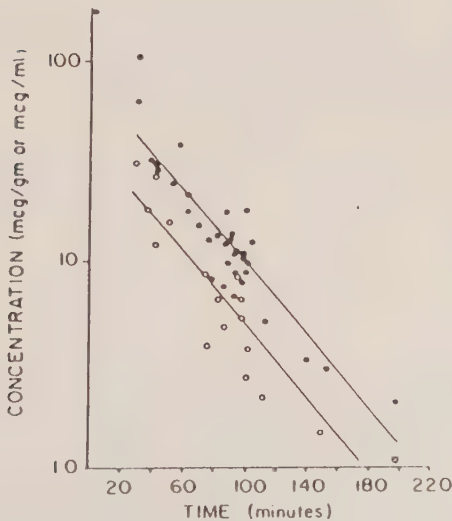


Abb. 11: Cefoxitinkonzentrationen im Serum (•) u. (◊) Myometrium bei Patienten, die sich nach einmaliger i.v.-Bolusinjektion von 15 mg/kg einer Hysterektomie unterzogen (29).

rien, Tuben) wurden gesammelt und untersucht (29). Nach ca. 20 min wurden die maximalen Gewebespiegel erreicht. Sie lagen bei 30 µg/mg. Nach 2 h betrugen die Konzentrationen in allen Geweben weniger als 4 µg/mg und nach 200 min war Cefoxitin vollständig ausgeschieden (29).

Die Cefoxitin-Konzentrationen im Serum, Endometrium, Myometrium, Tuben und Ovarien fallen bei halb-logarithmischer Auftragung linear ab, wie aus Abb. 11, 12 und 13 hervorgeht.

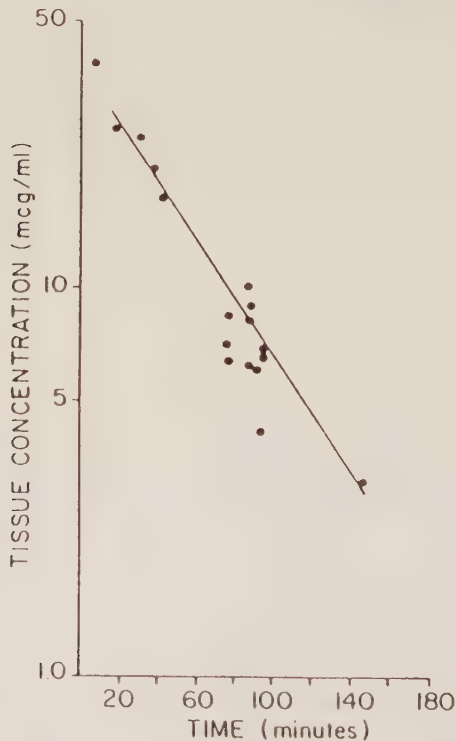


Abb. 12: Cefoxitinkonzentrationen in den Ovarien bei Patienten, die sich nach einmaliger i.v.-Bolusinjektion von 15 mg/kg einer Hysterektomie unterzogen (29).

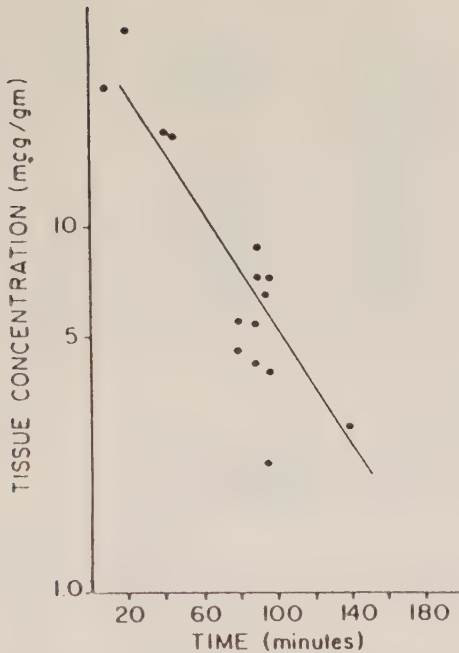


Abb. 13: Cefoxitinkonzentrationen in den Tuben bei Patienten, die sich nach einmaliger i.v.-Bolusinjektion von 15 mg/kg einer Hysterektomie unterzogen (29).

Der durchschnittliche Qzotient aus Gewebe- und Serumwert geht aus Tab. 15 hervor.

Tissue	Ratio (T/S)*	No. of samples
Myometrium/serum	0.54 ± 0.18	20
Endometrium/serum	0.49 ± 0.14	17
Tubes/serum	0.57 ± 0.23	17
Ovary/serum	0.68 ± 0.22	21
Overall tissues/serum	0.57 ± 0.19	75

Tab. 15: Quotient aus Gewebe- und Serumwert bei Cefoxitin (29).

Heilmann und Tauber kamen bei ihren Studien über Kurzzeitprophylaxe mit Cefoxitin beim Kaiserschnitt zu ähnlichen Resultaten (36).

Sie untersuchten sechzig Patienten mit Kaiserschnitt, von denen die Hälfte eine Ein-Dosis-Prophylaxe mit 2 g Cefoxitin erhielt.

Im Serum erreichten sie nach 6 min Maximalwerte von 200 µg/ml, nach 80 min betrugen die Konzentrationen

20 µg/ml. Im Myometrium wurden nach 10 min Maximalwerte von 80 µg/ml erreicht; nach 80 min lagen die Spiegel bei 10 µg/ml (36).

Der Quotient aus Gewebe- und Serumwert liegt mit 32.7 % für das Myometrium etwas niedriger als für den nichtschwangeren Uterus (größeres Verteilungsvolumen während der Gravidität). Die Halbwertszeit wurde, unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells, auf 45.3 min im Serum berechnet (36).

2.2.4. CEFOTETAN

Absorption und Plasmakonzentration:

Nach einer intravenösen Bolusinjektion von 1 g Cefotetan bei gesunden Probanden werden durchschnittliche Plasmapeaks von 140-250 mg/l gemessen, wie aus Tab.16a ersichtlich.

References	No. of subjects	Route	Dose (g)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (min)	t _{1/2} (h)	Vd _{area} (L)	Vd _{ss} (L)	Total clearance (ml/min)	Renal clearance (ml/min)	% recovery in urine (h)
Guibert et al (1983)	6	IV	1.0	179	2	3.1	10.3	5.85	29.2 (plasma)		75 [24] 60 to 65 [24]
	6	IM	0.5	35	82	3.4-3.7	11.0				
			1.0	79	97		11.6				
Nahagawa et al (1982a)	3	IV	0.5	132		3.11	8.9	3.9	37.3	29.7	
	3		1.0	253.2		3.40	8.0	3.9	30.7	23.5	
	4		1.0	263.9		2.83	7.2	3.9	33.2		
Stahl et al (1985)	8	IV	1.0	229		3.8	10.4		30-32	20	
	8		2.0	491		4.2	11.4				
Yates et al (1983a)	10	IV	0.25	42	5	3.0	10.5		40.1		66 [18]
			0.5	79		3.0	11.1		43.3		67 [18]
			1.0	142		3.5	13.0		45.5		70 [18]
			2.0	237		3.6	14.8		49.0	31.3	66 [18]
Yates et al (1983b)	9	IM	0.5	23.3	180	3.4					66.5 [18]
	8	IM	1.0	51.9	180	4.4					61 [18]
		IM	2.0	91.0	180	4.2					

Tab.16a: Pharmakokinetische Studien an gesunden Versuchspersonen nach einer einzigen parenteralen Applikation von Cefotetan (74).

Nach einer 60-minütigen intravenösen Infusion von 1-2 g wurden maximale Konzentrationen von 70-270 mg/l gefunden (74). Die Konzentrationen nahmen nach einer einmaligen intravenösen Applikation von 0.25-2.0 g fast linear mit der Dosis zu (74).

Guibert et al. erzielten nach einer i.v.-Bolusinjektion von 1 g Cefotetan folgende Werte:

Time after injection	Mean concentration (mg/l) $\pm$ S.M.
0 min	153.1 $\pm$ 19.7
2 min	172.1 $\pm$ 10.3
5 min	158.3 $\pm$ 9.4
10 min	137.9 $\pm$ 7.9
20 min	125.4 $\pm$ 5.6
30 min	115.6 $\pm$ 4.8
40 min	102.2 $\pm$ 4.5
50 min	81.5 $\pm$ 3.5
60 min	74.6 $\pm$ 2.8
90 min	68.3 $\pm$ 2.5
2 h	56.7 $\pm$ 3.2
3 h	37.8 $\pm$ 1.7
4 h	32.2 $\pm$ 1.5
6 h	23.7 $\pm$ 1.6
8 h	15.8 $\pm$ 1.4
12 h	7.4 $\pm$ 0.8

Tab. 16b: Serumkonzentrationen von Cefotetan nach i.v.-Injektion von 1 g Cefotetan bei sechs gesunden Erwachsenen (34).

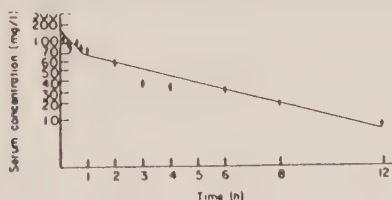


Abb. 14: Serumkonzentrationen von Cefotetan nach i.v.-Bolusinjektion von 1 g (34).

Nach intramuskulärer Applikation steigen die Plasmakonzentrationen ebenfalls annähernd linear mit der Dosis. Maximalwerte von 23.3, 51.9 und 91.0 mg/l fanden Yates et al 3 h nach Injektion von 0.5, 1 und 2 g (79). Guibert dagegen fand Maximalwerte schon nach 80-100 min (34).

Durchschnittliche steady state-Konzentrationen von 37.5 mg/l wurden von Adam et al. 12 h nach Beginn einer Dauerinfusion bei gesunden Probanden erreicht (Abb. 15) (2).

Diese Spiegel werden schneller erreicht bei zusätzlicher Bolusinjektion von 0.5 g zu Beginn der Infusion (Abb. 16) (2).

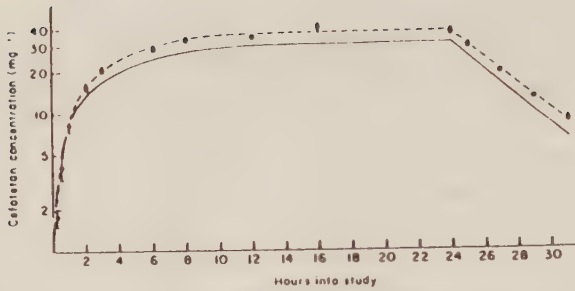


Abb. 15: Durchschnittliche Plasmakonzentrationen von Cefotetan bei Dauerinfusion von 75.8 mg/h (2).

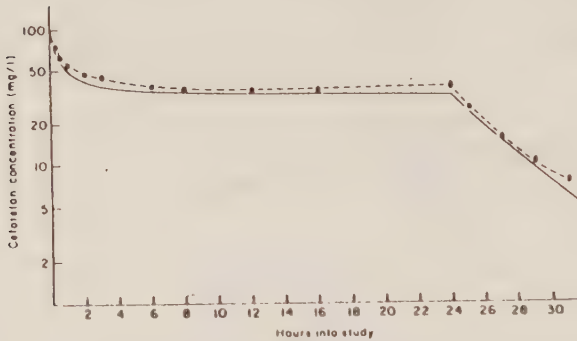


Abb. 16: Durchschnittliche Plasmakonzentrationen von Cefotetan nach intravenöser Bolusinjektion von 0.5 g und darauffolgender Infusion von 75.8 mg/h (2).

Bei Kindern erhält man ähnliche Werte wie bei Erwachsenen. 10-20 mg/kg führen zu Plasmaspiegeln von 55-216 mg/l. 8 h nach i.v.-Injektion von 1 g Cefotetan findet man 13.5-16.3 mg/l im Serum, während man 8 h nach i.m.-Injektion von 0.5 g Cefotetan 10.5 mg/l mißt (74).

Verteilung:

Nach einer einzigen i.v.- oder i.m.-Injektion von 0.5-1.0 g Cefotetan beträgt das Verteilungsvolumen 8-13 l und verteilt sich zu etwa gleichen Teilen auf zentrales und peripheres Kompartiment (74).

Die Proteinbindung von Cefotetan beträgt beim ge-

sunden Probanden 78-91 % (74).

In vielen Geweben findet man therapeutische Konzentrationen (Tab. 17).

Gewebe	Dosis	Appl.	Peak
Magenschleimhaut	10	iv	19-30
Nabelschnurserum	0.5-1	iv	21-31.4
Gallenblase	0.5-2	iv/im	8-87.6
Galle			
nach Cholezystekt.	1.0	iv	171-408
bei Gallengangsinf.	1-2	iv	-1415
Gaumenmandel	0.5-2	iv	5-20
Fruchtwasser	0.5-1	iv	0.34
Muttermilch	1	iv	0.34
	1	im	0.59

Tab. 17: Cefotetankonzentrationen in verschiedenen Körpergeweben und -flüssigkeiten nach einmaliger Applikation (Ausschnitt; 74).

Die Cefotetankonzentrationen in der Galle liegen wesentlich über den Plasmaspiegeln. Das Verhältnis der Konzentration in der Galle des großen Gallengangs zur Konzentration im Serum ist durchschnittlich 21 (2.5-112), wie Owen et al. festgestellt haben (58).

Patient	Sampling time	Common bile duct	Plasma	Sampling time
		Concentration (mg/l)	Concentration (mg/l)	
J. E.	15 min	Sample contaminated	211	15 min
B. H.	18 min	718	213	22 min
E. B.	39 min	257	104	24 min
K. O.	1 h 2 min	1171	106	1 h
R. M.	2 h 7 min	1191	89	2 h 8 min
W. D.	2 h 11 min	567	97	2 h 11 min
W. S.	2 h 12 min	577	60	2 h 13 min
P. C.	2 h 30 min	1587	34	2 h 27 min
J. H.	2 h 46 min	398	47	2 h 43 min
I. F.	3 h	357	35	3 h 5 min
S. W.	3 h 55 min	1271	36	3 h 44 min
V. W.	3 h 57 min	548	25	3 h 55 min
M. R.	6 h 9 min	775	42	6 h 13 min
R. W.	6 h 24 min	260	33	6 h 2 min
P. M.	7 h 52 min	682	6	7 h 55 min
J. B.	8 h 12 min	568	25	8 h 7 min
J. R. E.	9 h 34 min	68	24	9 h 52 min

Tab. 18: Cefotetan-Konzentrationen in der Galle im großen Gallengang und im Plasma (58).

Die Konzentrationen in der funktionstüchtigen Gallenblase sind höher als im großen Gallengang, bei gestörter Gallenblasenfunktion verhält es sich genau

umgekehrt (58).

Daschner et al. untersuchten die Konzentrationen von Cefotetan im Serum, Myometrium, Endometrium und in den Tuben. 23 Frauen erhielten eine intravenöse Bolusinjektion von 2 g Cefotetan, zu verschiedenen Zeiten (1-2, 2-3, 3-5, 5-6 h vor Hysterektomie). Tab. 17 zeigt das Ergebnis.

	Cefotetan concentrations, µg/ml			
	60-120 min	120-180 min	180-300 min	300-360 min
Myometrium	43.0 ± 5.5 (4)	41.5 ± 8.9 (9)	19.5 ± 4.8 (7)	14.6 ± 0.8 (2)
Endometrium	45.8 ± 4.4 (4)	33.6 ± 6.1 (8)	16.0 ± 6.1 (8)	12.8 ± 1.1 (2)
Salpinges	no specimens	57.6 ± 12.1 (6)	38.2 ± 17.4 (2)	25.0 ± 0.3 (2)
Serum	101.1 ± 12.3 (4)	80.2 ± 16.9 (9)	49.2 ± 14.1 (8)	39.3 ± 1.4 (2)

Tab. 19: Cefotetankonzentrationen in Serum, Endometrium, Myometrium und Tuben nach i.v.-Applikation von 2 g (40).

Maximale Serumkonzentrationen von 101.1 µg/ml zeigten sich innerhalb von 1-2 h nach Applikation. Möglicherweise waren sie vor Ablauf einer Stunde höher - Proben wurden aber erst nach einer Stunde entnommen. Nach 5-6 h waren noch 39.3 µg/ml im Serum vorhanden (40).

Im Gewebe wurden ebenfalls 1-2 h nach Injektion die Maxima erreicht: im Myometrium und Endometrium waren sie mit 43 und 45.8 % annähernd gleich. Die Konzentrationen in den Tuben fehlen. Aus den Werten zwischen der 2. und 6. Stunde geht jedoch hervor, daß die Cefotetankonzentrationen in den Tuben sehr viel höher waren als im Myometrium und Endometrium. Nach 6 h waren im Myometrium, Endometrium und in den Tuben noch 14.6, 12.8 und 25 µg/ml nachzuweisen (40).

In der Muttermilch wurden nach i.v.- und i.m.-Injektion von 1 g Cefotetan 0.34 und 0.59 mg/l gemessen. Es zeigte sich keine Kumulation nach wiederholter Applikation (74).

Metabolismus:

Metaboliten von Cefotetan wurden bisher weder im Plasma noch im Urin identifiziert (74).

Elimination:

Cefotetan wird größtenteils im Urin ausgeschieden. 60-75 % einer einmaligen Dosis (i.v. oder i.m.) erscheint innerhalb von 18-24 h im Urin gesunder Versuchspersonen (74). Ohkawa et al. finden sogar bis zu 83.3 % nach 24 h (57).

Die höchsten Konzentrationen findet man in den ersten drei Stunden nach intravenöser Injektion von 1 g und nach intramuskulärer Injektion von 0.5 und 1 g (4513; 878 und 2354 mg/l). 12-24 h nach Applikation betragen die Konzentrationen immerhin noch 43-77 mg/l (74).

Die Halbwertszeit beträgt nach i.v.-Injektion 3-3.2 h bei intakter Nierenfunktion (74). Kinder haben eine kürzere Halbwertszeit (1.85-3.5 h), Neugeborene eine längere (5.4 h) (74).

Die gesamte Clearance von Cefotetan beträgt durchschnittlich 38.7 ml/min, die renale Clearance 32.3 ml/min (64-84 % der Gesamt-Clearance) (74).

Creatinin-Clearance	T 1/2 (h)	ges. Clear. (ml/min)	ren. Clear. (ml/min)	AUC (µgh/ml)
110-167	3.0	38.7	32.3	254
68.8-93.9	3.72	31.5	20.5	323.8
30.9-57.7	4.59	23.9	13.6	427.8
8.1-28.2	11.09	10.1	0.5	1171.0
0-7.8	13.11	8.3	0.5	1452.9

Tab. 20: Pharmakokinetische Daten von Cefotetan nach einer einzigen i.v.-Injektion von 500 mg (57).

Elimination und Halbwertszeit stehen in enger Beziehung zur Nierenfunktion und Creatinin-Clearance und sind bei Nierenfunktionsstörungen entsprechend verändert. Halbwertszeiten von bis zu 13.11 h fand Ohkawa bei einer Patientengruppe, die eine Creatinin-Clearance von 0-7.8 ml/min hatte. In diesem Fall

betrug die renale Clearance von Cefotetan 0.5 ml/min und die gesamte Clearance 8.3 ml/min (74, 57). Tab. 20 zeigt die von Ohkawa gefundenen Werte, in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance (57). Über die Galle werden bei gesunden Personen etwa 12 % der intravenös applizierten Dosis ausgeschieden (74).

Owen et al. fanden 10 min nach i.v.-Injektion von 1 g Cefotetan Konzentrationen von 10 mg/l in der Galle. Cefotetan wird schnell in den großen Gallengang ausgeschieden und erreicht Spitzenwerte von 250 mg/l, was auf einen aktiven Transport von Cefotetan hinweist (58).

2.2.5. CEFONICID

Über Cefonicid liegt nur ein einziger Artikel vor.

Lou et al. untersuchten die Konzentrationen von Cefonicid in Muttermilch, in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Geweben. Ihre Patienten (die sich verschiedenen Operationen unterzogen) erhielten eine Stunde vor Blut- und Gewebsentnahme 1 g Cefonicid intramuskulär. Zehn junge Mütter, die ihre Babies nicht stillen wollten, erhielten bei Laktationsbeginn 1 g Cefonicid intramuskulär. Nach einer Stunde wurden Muttermilch und Blut entnommen und untersucht.

Tab. 21 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse.

Specimen	No. of patients	Level of cefonicid ($\mu\text{g/ml}$) in			
		Serum		Tissue	
		Range	Mean $\pm$ SD	Range	Mean $\pm$ SD
Bone	7	65.6-210.6	109.6 $\pm$ 57.8	0-15.4	6.8 $\pm$ 5.8
Uterine tissue	3	59.4-187	123.2 ^a	5.6-141.7	53.5 ^a
Gallbladder wall	10	54.1-125.7	88.5 $\pm$ 24.9	7.9-27.8	17.2 $\pm$ 6.8
Gallbladder bile	10	54.1-125.7	88.5 $\pm$ 24.9	0.3-27.8	7.5 $\pm$ 10.7
Surgical wound fluid	9	50.2-109.5	74.4 $\pm$ 25.2	7.7-69.2	35.2 $\pm$ 23.4
Subcutaneous fat	4	53.2-109.5	64.0 ^a	1.7-11.6	4.6 $\pm$ 4.7
Pus	9	24.1-125.1	92.2 $\pm$ 32.7	Trace-49.4	11.5 $\pm$ 16.1
Pleural fluid	10	52.3-111.7	82.9 $\pm$ 25	Trace-42.9	8.0 $\pm$ 16.9
Breast milk	10 ^b	35.6-91.4	67.4 $\pm$ 15.8	Trace-0.3	0.16 $\pm$ 0.09

Tab. 21: Cefonicid-Konzentrationen in Muttermilch und Körperflüssigkeiten und -geweben 1 h nach i.m.-Injektionen (48).

Im Knochen betrugen die Konzentrationen durchschnittlich $6.8 \mu\text{g/ml}$ (0-15.4), bei gleichzeitiger Serumkonzentration von $109.6 \mu\text{g/ml}$ (65.6-210.6). Die Konzentration im Knochen beträgt somit 3.8 % der Serumkonzentration.

Im Uterus betrugen die durchschnittlichen Konzentrationen $53.5 \mu\text{g/g}$ (5.6-141.7), während die entsprechenden Serumwerte bei $123.2 \mu\text{g/ml}$ lagen. Im Uterus wurden 43.4 % der Serumkonzentrationen erreicht (48).

In der Gallenblase (in der Wand) betrugen die Cefonicid-Konzentrationen im Schnitt $17.2 \mu\text{g/g}$ (7.9-27.8), in der Galle in der Gallenblase betrugen sie $7.5 \mu\text{g/ml}$ (1.2-27.8). Gleichzeitig wurden im Serum $88.5 \mu\text{g/ml}$ (54.1-125.7) gemessen. In der Gallenblase wurden 19.4 %, in der Galle 8 % der gleichzeitigen Serumkonzentration gefunden (48).

Im Wundsekret wurden $35.2 \mu\text{g/ml}$ (7.7-69.2) gemessen, und damit 47 % der Serumkonzentration von $74.4 \mu\text{g/ml}$ (43.3-109.5).

Im subkutanen Fettgewebe wurden mit $4.6 \mu\text{g/g}$ (1.7-11.6) nur 6.8 % der gleichzeitig gemessenen Serumkonzentrationen von $92.2 \mu\text{g/ml}$ (53.2-109.5) erreicht.

Im Eiter wurden $11.5 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Dieser Wert entspricht 12.3 % der gleichzeitig gemessenen Serumkonzentrationen von $92.2 \mu\text{g/ml}$ (24.1-125.1) (48).

In der Muttermilch wurden Werte von 0.16 (0-0.3) $\mu\text{g/ml}$ ermittelt. Gleichzeitig wurden Serumspiegel von $67.4 \mu\text{g/ml}$ (35.6-91.4) gemessen. Die Konzentration in der Muttermilch beträgt also 0.25 der Serumkonzentration (48).

Die Muttermilch wies eine Stunde nach Injektion geringe Konzentrationen an Cefonicid auf. Ob die Konzentrationen im weiteren Verlauf steigen, wurde nicht untersucht. Ferner stellt sich die Frage, inwieweit es - nachdem es beim Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt nicht absorbiert wird - aus

dem Darm des Säuglings aufgenommen wird (48).

Man muß sich klar darüber sein, daß die in der Untersuchung ermittelten Werte zwar maximale Serumwerte zeigen, aber nicht unbedingt maximale Gewebespiegel; möglicherweise steigen sie nach einer Stunde noch weiter an.

Über den Abfall der Gewebespiegel ist ebenso wenig bekannt als darüber, ob nach mehrfacher Applikation Kumulation auftritt.

Diese Studie konnte jedoch zeigen, daß eine Stunde post injectionem Serum- und Gewebekonzentrationen erreicht waren, die als präoperative Prophylaxe gegen Infektionen mit aeroben Bakterien ausreichend waren (48).

2.2.6. CEPHALOTHIN

Cephalothin gehört zu den klassischen Cephalosporinen (1. Generation).

Whelton et al. untersuchten an vierzehn Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen, die Pharmakokinetik von Cephalothin. Präoperativ erhielten die Patienten 3 g Cephalothin. Intraoperativ wurden Blut- und Gewebeproben entnommen. Tab. 22 zeigt das Ergebnis

Pat.Nr.	Serum	Endometrium	Cervix	Myometrium	Tuben	Ovar	Zeit (h)
1	3.6	-	7.6	3.8	4.5	5.0	2.25
2	2.1	-	--	--	-	-	2.75
3	--	--	--	--	--	--	3.25
4	7.3	-	9.0	3.1	-	-	1.5
5	2.5	-	-	2.1	-	-	2.5
6	4.0	--	5.6	2.9	4.1	6.9	2.0
7	6.1	-	12.0	8.0	4.4	9.2	1.75
8	3.5	3.0	3.5	2.3	-	-	2.0
9	6.6	3.7	3.7	3.1	-	-	1.25
10	3.7	1.8	3.0	1.0	-	-	2.25
11	4.6	5.0	5.0	4.7	4.9	8.3	1.5
12	1.0	-	--	--	--	2.3	2.25
13	--	--	--	--	-	-	4.25
14	1.8	2.2	4.4	2.4	2.4	7.6	1.5

--: kein Gewebe entnommen
 --: keine Konzentrationen nachweisbar

Tab. 22: Cephalothin-Konzentrationen im weiblichen Genitale (77).

Abb. 17 zeigt, wie sehr die Gewebekonzentration von Zeitraum zwischen Infusion und Probenentnahme abhängt. Bei unterschiedlicher Halbwertszeit (1-1.5 h) wird Cephalothin zur selben Zeit im Serum und Endometrium vollständig eliminiert. 1-2 h nach Applikation findet man im Serum und in den verschiedenen Geweben ähnliche Werte; 3-4 h nach Applikation sind die Serum- und Gewebespiegel entweder sehr nieder oder überhaupt nicht mehr nachzuweisen (77).

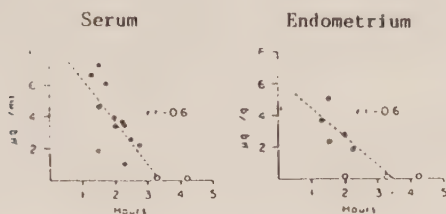


Abb. 17: Konzentrations-Zeit-Kurven für Cephalothin im Serum und Endometrium (77).

2.3. WEITERE BETA-LACTAM-ANTIBIOTIKA

2.3.1. MOXALACTAM

Es handelt sich hier um ein synthetisches Beta-lactamantibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum.

Absorption und Plasmakonzentrationen:

Nach oraler Applikation wird Moxalactam schlecht absorbiert. Carmine et al. schreiben in ihrer Arbeit, daß die Maximalkonzentrationen nach intravenöser Bolusinjektion von 1 g 95-120 µg/ml betragen, nach intravenöser Tropfinfusion (20-60 min) 50-72 µg/ml und nach intramuskulärer Injektion 23-39 µg/ml (1 h nach Applikation erreicht). Die Plasmakonzentrationen nehmen bei einmaliger intravenöser Injektion etwa linear mit der Dosis zu (14).

Shimada et al. ermitteln teils andere Werte (67).

Abb. 18 zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve bei unterschiedlicher Applikation.

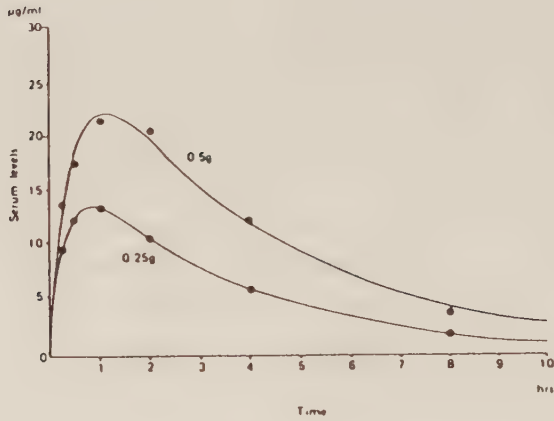


Abb. 18a: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Moxalactam nach einer einmaligen i.m.-Injektion von 0.25 g bzw. 0.5 g (67).

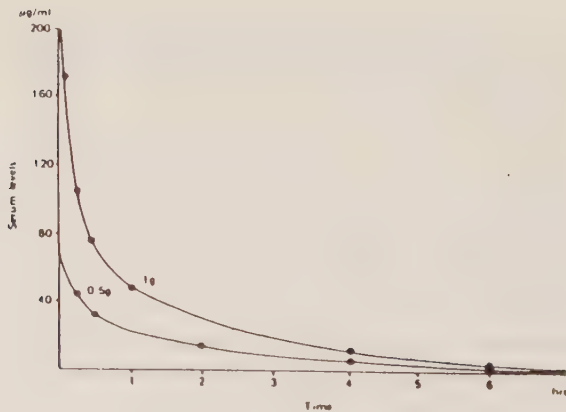


Abb. 18b: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Moxalactam nach einer einmaligen i.v.-Injektion von 0.5 g bzw. 1 g (67).

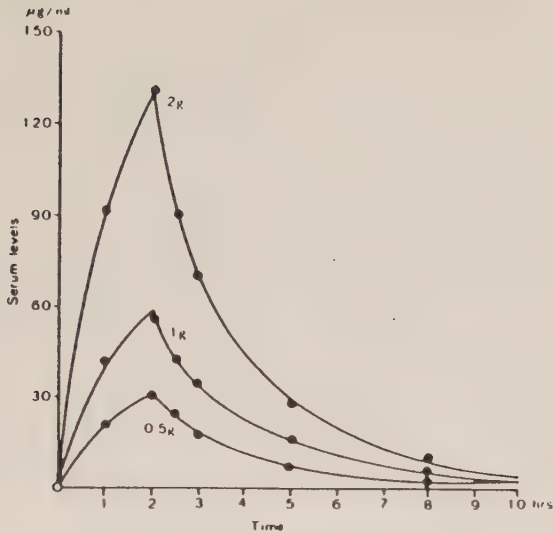


Abb. 18c: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Moxalactam nach einer i.v.-Tropf-infusion von 0.5 g, 1.0 g bzw. 2.0 g (120 min) (67).

Wiederholte Applikationen von 0.5-1 g i.m. alle 8-12 h zeigte keine Kumulation (14). Mehrfache i.v.-Infusionen von 2 und 3 g alle 8 h führten zu Plasma-Peaks von 105-195 µg/ml (14).

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen beträgt beim Erwachsenen nach einer i.v.-Injektion oder -Infusion 23-24 l oder 0.18-0.27 l/kg (14). Shimada et al. finden niedrigere Werte (9-14 l) (67). Nach einer einzigen i.m.-Dosis liegt das Verteilungsvolumen zwischen 8 und 23 l (67).

Das Verteilungsvolumen bei Kindern zwischen zwei Monaten und 7.5 Jahren ist 0.4 l/kg (14).

Die Proteinbindung von Moxalactam liegt bei 53 % (67).

In vielen Geweben erreicht Moxalactam beträchtliche Konzentrationen.

Moxalactam dringt bei Patienten mit Meningitis gut

in den Liquor cerebrospinalis ein; 2-8 h nach wiederholter i.v.-Applikation von 50 mg/kg fanden Kaplan et al. 2-8 µg/ml im Liquor. Nach einmaliger Injektion sind die Konzentrationen im ZNS niedriger als nach mehrfacher Injektion (langsamere Elimination als im Plasma) (14).

Relativ hohe Spiegel findet man in der Galle des großen Gallengangs nach mehrfacher i.v.-Injektion von 1-2 g. In der Galle des großen Gallengangs sind die Werte ähnlich - nur bei verlegtem Ductus cysticus niedriger (14).

Im Speichel zeigten sich 5 bzw. 7 h nach i.v.-Injektion von 1 g Moxalactam Peaks von 1.84 und 2.11 µg/ml bei zwei Patienten mit Pneumonie und chronischer Bronchiolitis (maximale Serumwerte 102 bzw. 92 µg/ml) (67).

In den Tonsillen wurden nach 10-15 min etwa 30 % der entsprechenden Serumwerte gemessen (67).

Konzentrationen im weiblichen Genitale, Nabelschnurblut und in der Muttermilch:

Therapeutische Konzentrationen werden im weiblichen Genitale ungefähr 1 h nach i.v.-Applikation erreicht.

Gewebe	Zeit nach Appl. (h)	Dosis (g)	Konz. (µg/ml; µg/g)	Fälle
Myometrium	1-4	1	4-28	20
Endometrium	1-4	1	6-40	20
Serosa	1-4	1	5-45	13
Eileiter	1-2	1	5-39	13
Ovar	1-2	1	11-24	13
Cervix	1-2.5	1	7-52	6
Myometrium	2-4	2	6-21	6
Endometrium	2-4	2	4-15	6
Ovar	2-4	2	10-32	6
Eileiter	2-4	2	12-30	6
Nabelschnur-	0-2.5	1	5-38	70
serum	2.5-7	1	3-9	42
Fruchtwasser	0.5-3.5	1	2-7	42
	3.5-7	1	6-13	21
Muttermilch	2-8	1	0.4-0.75	

Tab. 23: Moxalactamkonzentrationen im weiblichen Genitale, Nabelschnurblut, Fruchtwasser und Muttermilch (nach 14).

Tab. 23 zeigt die verschiedenen Konzentrationen, die Bawdon et al., Cho et al., Motomura et al. und Nakamura et al. gefunden haben (14).

Im Fruchtwasser fanden sie Konzentrationen von 2-13 $\mu\text{g/ml}$ in den ersten 7 h nach i.v.-Injektion von 1 g (14).

Shimada et al. fanden nach i.v.-Injektion von 1 g Moxalactam nach 10.5 h Peakwerte von 21.5 $\mu\text{g/ml}$ im Fruchtwasser (Tab. 24, Abb. 19).

Time after injection	Maternal serum		Umbilical cord serum		Amniotic fluid	
	Level	Mean	Level	Mean	Level	Mean
1 hr	50		15		...	
1 hr 20 min	38		16.5		1.75	
1 hr 32 min	35		12.5		4.0	
1 hr 50 min	28.5		11.5		...	
1 hr 50 min	25	25	12.5	15.5	1.6	10.0
1 hr 50 min	21.5		19		19	
1 hr 55 min	25		19		9.4	
2 hr 10 min	19		14		6.2	
2 hr 15 min	19	19.8	16.5	18.5	7.2	5.2
2 hr 20 min	21.5		25		2.2	
2 hr 31 min	19		19		19	
2 hr 55 min	27	20.7	21.5	19.5	14	14.1
3 hr	16		16.5		9.4	
3 hr 15 min	19		16.5		6.2	
3 hr 25 min	20	19.5	21.5	19.0	...	6.2
3 hr 50 min	11.5		16.5		7.2	
3 hr 50 min	10		11		19	
4 hr 50 min	9.4		12.5		...	
5 hr 28 min	3.9		7.2		10.5	
9 hr 40 min	1.2		2.7		4.1	
10 hr 30 min	1.1		4.1		21.5	
11 hr 40 min	1.4		3.2	2.6	12.5	
11 hr 50 min	0.8	1.1	2.0			

Tab. 24: Moxalactamspiegel ($\mu\text{g/ml}$) im mütterlichen Serum, Nabelschnurserum und Fruchtwasser nach i.v.-Injektion von 1 g (67).

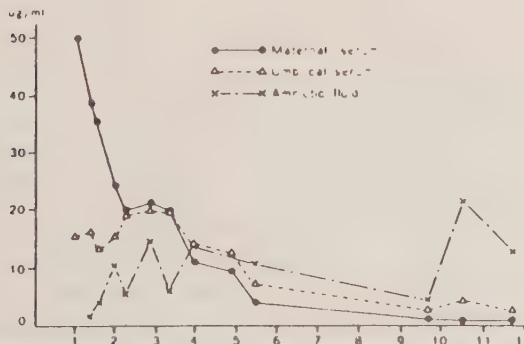


Abb. 19: Moxalactamkonzentrationen im mütterlichen Serum, Nabelschnurserum und Fruchtwasser nach i.v.-Injektion von 1 g (67).

Im Nabelschnurserum fanden Bawdon et al., Cho et al., sowie Motomura et al. Spiegel von 5-38 $\mu\text{g/ml}$ nach bis zu 2.5 h nach i.v.-Injektion von 1 g (14). Shimada ermittelte 3 h nach i.v.-Applikation von 1 g maximale Werte von 19 $\mu\text{g/ml}$ im Nabelschnurserum, sie waren zu diesem Zeitpunkt höher als die Spiegel im mütterlichen Blut. Die durchschnittlichen Moxalactamkonzentrationen in der Muttermilch lagen 4 h nach i.v.-Injektion von 1 g bei 0.78 $\mu\text{g/ml}$ und 6 h nach Injektion bei 0.55 $\mu\text{g/ml}$ (67).

Eine Untersuchung von Miller et al. an acht Frauen, die alle acht Stunden 2 g Moxalactam erhielten, zeigte, daß die durchschnittlichen Konzentrationen in der Muttermilch am 1., 2., 3. und 4. Tag 1.56, 3.66, 3.37 und 3.24 $\mu\text{g/ml}$ betragen (50).

Metabolismus:

Metaboliten von Moxalactam wurden bisher weder im Plasma noch im Urin identifiziert.

Elimination:

Moxalactam wird größtenteils im Urin ausgeschieden. 61-79 % der applizierten Dosis erscheint innerhalb von 24 h nach einer i.v.- oder i.m.-Injektion im Urin (14). Moxalactam gelangt durch glomeruläre Filtration in den Urin und nur ein sehr geringer Teil wird tubulär sezerniert (67). Shimada kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß - unabhängig von der Applikationsart - nach 8 h 77.4 % und nach 24 h 90-100 % im Urin erscheinen (67).

Die renale Clearance von Moxalactam, die etwa halb so groß wie die Creatinin-Clearance ist, liegt bei 60 ml/min und beträgt 63-74 % der gesamten Plasma-Clearance, die bei 80-104 ml/min nach i.v.-Injektion und bei 51 ml/min nach i.m.-Injektion liegt (14).

0-3 h nach i.v.-Injektion und 3-6 h nach i.m.-Applikation findet man die höchsten Moxalactamkonzentrationen im Urin (14).

Daneben wird Moxalactam über die Galle ausgeschie-

den, wo nach wiederholter i.v.-Injektion von 2 g Konzentrationen von 195 µg/ml gemessen wurden (14).

Die Eliminationshalbwertszeit von Moxalactam liegt bei 1.9-2.7 h nach i.v.-Applikation von 1-2 g und bei 1.9-2.1 h nach i.m.-Injektion. Verlängerte Werte mißt man bei beeinträchtigter Nierenfunktion und bei Kindern unter einem Jahr (14).

Einfluß von Krankheiten:

Da die Gesamt-Clearance von Moxalactam mit der Creatinin-Clearance zusammenhängt, erwartet man eine langsamere Ausscheidung bei Niereninsuffizienz. Bei einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min nimmt die Halbwertszeit von Moxalactam auf das Doppelte zu (14).

Dialyse-Patienten haben eine Halbwertszeit von 4-29 h, die während der Dialyse auf 3-6 h sinkt (14).

Pharmakokinetik bei Neugeborenen:

Mc. Cracken und Schaad kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß man bei Neugeborenen nach Injektion von 50 mg/kg Peaks von etwa 122-128 µg/ml findet und die Eliminationshalbwertszeit von 5.4-7.6 h (abhängig vom Körpergewicht) in der ersten Lebenswoche beträgt. Ältere Kinder hatten eine Halbwertszeit von 1.6 h (16).

2.3.2. SULBACTAM

Sulbactam ist ein weiteres Betalactamantibiotikum. Es ist ein Penicillansäure-Sulfon und ähnelt in seiner Kinetik dem Ampicillin. Sulbactam selbst wirkt kaum antibakteriell, aber in Kombination mit anderen Betalactamantibiotika (Ampicillin u.a.) wird deren Wirkungsspektrum dadurch erweitert, daß Sulbactam als Betalactamase-Inhibitor die bakterielle Betalactamase inaktiviert und die ursprünglich auf das Penicillin resistenten Bakterien wieder empfindlich gegen das Penicillin werden.

Absorption:

Nach einer 30-minütigen Infusion von 500 mg Sulbactam erreicht man Maximalkonzentrationen im Serum von etwa 20 µg/ml (sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Wöchnerinnen) (26).

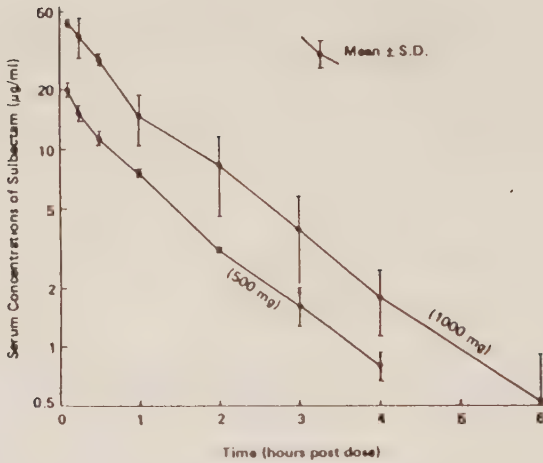


Abb. 20: Serumkonzentrationen von Sulbactam nach einer 30-minütigen Infusion (je 4 Personen) (26).

Die Kurve deutet auf ein Zwei-Kompartiment-Modell hin.

I.v.-Bolusinjektionen von 500 mg führen zu maxima-

len Serumwerten von ca. 32 $\mu\text{g/ml}$ (26).

Nach i.m.-Applikation von 500 und 1000 mg erzielt man Höchstwerte im Serum von 13 und 28 $\mu\text{g/ml}$ (26).

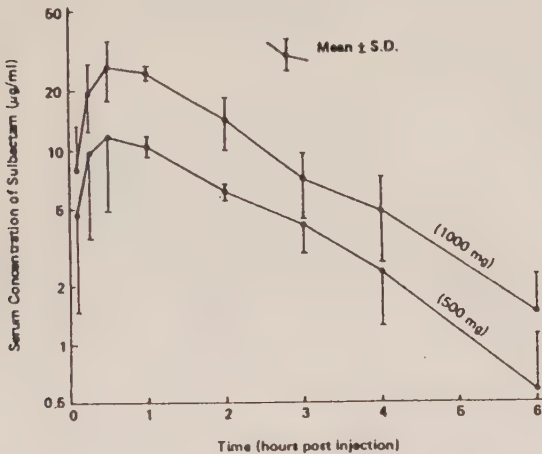


Abb. 21: Serumkonzentrationen von Sulbactam nach i.m.-Injektion (je 4 Personen) (26).

Nach multipler Dosierung (500 mg i.m. alle 6 h) zeigt sich keine Kumulation.

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen liegt bei 19-28 l. Davon fallen 9-16 l (51 %) auf das zentrale Kompartiment. Die Werte ähneln denen von Ampicillin und Amoxicillin (26).

Elimination:

Die Halbwertszeit von Sulbactam liegt bei 1 h. In den Studien von Foulds et al. wurden 70 % der Dosis innerhalb von 6 h im Urin ausgeschieden, zwischen der 6. und 12. Stunde weitere 5 %. Es wird vornehmlich durch tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nach i.v.-Infusion von 125-1000 mg lag die renale Clearance dosisunabhängig bei etwa 204 ml/min, die nicht-renale bei 65 ml/min (26).

Wechselwirkungen:

Sulbactam wird häufig in Kombination mit Betalac-

tam-Antibiotika verabreicht. Es zeigen sich jedoch keine wesentlichen Veränderungen, weder in den Serumkonzentrationen noch im Urin, wenn es zusammen mit äquivalenten Dosen Penicillin G, Ampicillin oder Cefoperazon appliziert wird. Das Verteilungsvolumen bleibt nahezu unverändert (26).

Sulbactam-Konzentrationen in der Muttermilch:

In einer weiteren Studie untersuchten Fields et al. die Exkretion von Sulbactam in die Muttermilch. Ihre Patienten erhielten 0.5 oder 1 g Sulbactam zusammen mit 2 g Cephalothin alle 4 h oder Ampicillin alle 6 h. Milchproben wurden zu unterschiedlichen Zeiten nach der 1.-13. Dosis entnommen und analysiert. Im Durchschnitt lagen die Konzentrationen in der Muttermilch in den ersten 8 h bei 0.52 µg/ml, der höchste Wert lag bei 2.8 µg/ml (Abb. 22) (27).

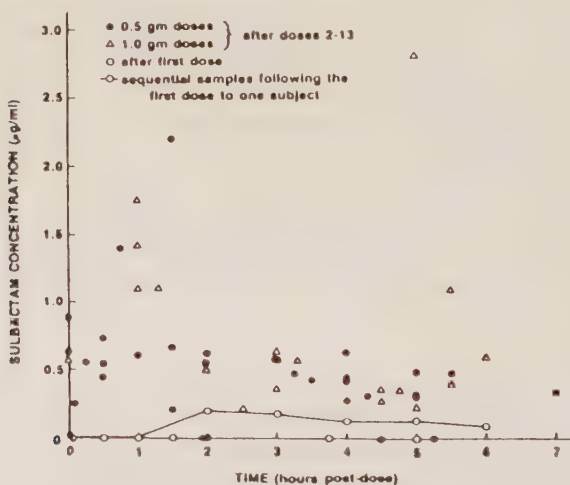


Abb. 22: Sulbactam-Konzentrationen in Muttermilch nach Applikation zusammen mit Cephalothin oder Ampicillin (27).

Abgesehen von den ersten beiden Stunden wurden keine deutlichen Konzentrationsunterschiede in der Milch zwischen den Patienten mit der 0.5 g-Dosis und solchen mit der 1 g-Dosis festgestellt. Maximale Werte

wurden innerhalb von 2-4 h gemessen. Von einer Patientin wurde stündlich nach der ersten 1 g-Dosis Milch entnommen: nach 2 h zeigte sich ein Maximum, danach sank die Konzentration mit einer Halbwertszeit von 2.4 h.

2.4. TETRAZYKLIN

2.4.1. DOXYCYCLIN

Doxycyclin zählt zu den Tetrazyklinen und wird auf halbsynthetischem Wege gewonnen. Sein Wirkungsspektrum umfaßt viele aerobe und anaerobe grampositive und gramnegative Mikroorganismen; die meisten Klebsiella- und Enterobacter-Arten, Haemophilus influenzae, Neisseria, z. T. E. coli, Spirochäten uvm. Die meisten Tetrazykline werden unvollständig absorbiert; ihre Fettlöslichkeit und ihre Proteinbindungskapazität bestimmen ihre pharmakokinetischen Eigenschaften.

Doxycyclin hat mit 82 % eine hohe Proteinbindung und ist fünf bis zehnmal lipophiler als herkömmliche Tetrazykline, womit höhere Gewebekonzentrationen erreicht werden (18).

Absorption:

Nach oraler Applikation wird Doxycyclin schnell und fast vollständig (93 %) (im Gegensatz zu den übrigen Tetrazyklinen mit 25-80 %) im oberen Bereich des Gastrointestinaltrakts absorbiert; maximale Absorption nimmt man im Duodenum an, da Doxycyclin bei einem pH-Wert von 5.5 maximale Fettlöslichkeit zeigt (18).

Die Absorptionshalbwertszeit liegt bei 50 min; schon 30 min nach oraler Applikation findet man meßbare Serumwerte und nach zwei Stunden mißt man die Serumhöchstwerte, die nach einer einmaligen Dosis von 100 mg bei 2.7 µg/ml liegen (therapeutische Spiegel von über 0.8 µg/ml werden für über 34 h aufrechter-

halten (18).

Die Serumspiegel von Doxycyclin sind nach oraler und intravenöser Applikation gleich; letztere hat eine höhere initiale Serumkonzentration, ab einer Stunde jedoch sind die Werte indetisch. Keine statistischen Unterschiede zeigten sich bei intravenöser Injektion von 1 x täglich 200 mg bzw. 2 x täglich 100 g. (18).

Nahrungsaufnahme mit darauffolgender Einnahme von Doxycyclin wirkte sich in den meisten Untersuchungen kaum auf die Absorption aus (Fabre et al.; 18). Welling et al. fanden in ihrer Studie 20 % niedrigere Serumspiegel nach Nahrungsaufnahme (18). Verringerte Absorption findet man bei gleichzeitiger Einnahme eines Antacidums (18).

Die im Allgemeinen sehr gute Absorption von Doxycyclin nach Nahrungsaufnahme wird sowohl auf seine Fettlöslichkeit, als auch auf seine geringe Tendenz zur Komplexbildung zurückgeführt (19).

Verteilung:

Doxycyclin verteilt sich gut in den verschiedenen Körpergeweben. Höchstwerte werden zuerst in den Nieren gemessen; die Konzentrationen in Lunge und Gallenblase liegen höher als die Serumspiegel (18). Tab. 25 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Gewebekonzentrationen und ihr jeweiliges Verhältnis zum entsprechenden Serumwert, die Fabre et al. in ihren Untersuchungen 4-10 h nach Applikation von 200 mg gemessen haben (18).

Therapeutische Konzentrationen werden nach Applikation von 200 mg Doxycyclin in Gallenblase, Gallengang und Galle selbst nach vierzehn Stunden noch gemessen (nämlich 2.33, 2.22 und 69.13 $\mu\text{g/ml}$) (18). Relativ hohe Werte findet man bei akuter Sinusitis maxillaris im Sinus-Sekret, in den Tonsillen; ins Gehirn vermag es (im Gegensatz zur relativ hohen Undurchlässigkeit für herkömmliche Tetrazykline) eindringen (18).

Organ	Fälle	Gewebekonz. ($\mu\text{g/g}$)	Gewebe-Serum- Verhältnis
Niere	8	10.7	2.4
Lunge	12	5.4	2.3
Colon	1	3.8	0.8
Gallenblase	31	3.7	1.1
Blase	1	3.7	1.7
Muskel	1	3.4	1.1
Ileum	1	3.6	0.7
Prostata	8	3.1	1.1
Magen	2	2.4	0.8
Lymphknoten	1	2.1	0.7
Appendix	15	1.8	0.6
Fettgewebe	3	0.4	0.2

Tab. 25: Gewebskonzentrationen von Doxycyclin 4-10 h nach Applikation von 200 mg (18).

Whelton et al. untersuchten die Konzentrationen von Doxycyclin im weiblichen Genitale. Zwanzig Patientinnen, die sich einer Hysterektomie unterzogen, erhielten 200 mg Doxycyclin i.v. präoperativ. Die postoperativ ermittelten Doxycyclin-Werte für Endometrium, Cervix, Myometrium, Tuben, Ovar, sowie die entsprechenden Serumwerte stellen sie in Tab. 26 zusammen.

Die Werte betrugen im Durchschnitt: Tube 4.1 $\mu\text{g/g}$, Ovar 3.5 $\mu\text{g/g}$, Endometrium 6.3 $\mu\text{g/g}$, Myometrium 4.1 $\mu\text{g/g}$, Cervix 4.0 $\mu\text{g/g}$, Serum 6.4 $\mu\text{g/g}$ (77).

Die Werte im Endometrium sind beträchtlich höher als im übrigen Genitaltrakt, was vermutlich auf pH-bedingte Diffusionseigenschaften, bevorzugte Bindung an Endometrium und auf seine Lipidlöslichkeit zurückzuführen ist. In keiner Messung wurde bisher zwischen sekretorischer und proliferativer Phase unterschieden (77).

In der weiblichen Brust wurden nach Applikation von 200 mg Doxycyclin bei drei Frauen im Durchschnitt 4.8 $\mu\text{g/g}$ gemessen (18). Die Muttermilch enthielt in

Patient no	Serum µg/ml	Endo-organ µg/g	Cervix µg/g	Macroscopic µg/g	Pathogen µg/g	Char. µg/g	Time observed
1	46	55	37	34	30	20	2
2	33	23	26	26	32	36	35
3	46	32	31	36	32	31	1
4	88	TNO	73	51	74	60	0.75
5	40	39	40	46	TNO	TNO	25
6	49	TNO	40	34	TNO	TNO	4.25
7	21	28	21	10	TNO	TNO	25
8	40	47	41	32	TNO	TNO	1.25
9	70	76	52	46	TNO	TNO	2
10	45	TNO	40	54	40	37	1
11	39	71	39	40	TNO	TNO	2.25
12	60	77	63	55	56	42	1
13	61	104	42	38	38	35	1
14	38	TNO	27	20	27	20	2.25
15	56	50	31	27	33	32	1.75
16	74	59	40	29	TNO	TNO	15
17	76	TNO	41	54	30	29	1.75
18	42	56	36	39	41	37	2.25
19	131	TNO	51	71	TNO	TNO	2.25
20	60	TNO	27	27	TNO	TNO	25

TNO = tissue not obtained

Tab. 26: Doxycyclin-Konzentrationen im weiblichen Genitaltrakt
(18)

der Studie von Lutzinger et al. 40 %, in der Untersuchung von Tokuda et al. 60-70 % der entsprechenden Serumwerte. Geringe Werte wurden auch im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser gefunden (18).

Metabolismus, Elimination:

40-45 % der applizierten Dosis erscheinen innerhalb von 72 Stunden im Urin - 24 % der Dosis in den ersten 24 Stunden (18).

Die renale Clearance beträgt 19-23 % der glomerulären Filtration und steigt bei alkalischem Urin. Etwa 70 % des glomerulär filtrierte Doxycyclin werden wahrscheinlich von der Niere tubulär reabsorbiert (18).

Doxycyclin konzentriert sich in der Galle, wo 15-fach höhere Konzentrationen als im Blutserum gemessen werden. Mit weniger als 5 % ist die über die Galle ausgeschiedene Menge Doxycyclin relativ gering (18).

Doxycyclin wird scheinbar kaum verstoffwechselt. In den Fäzes findet man innerhalb von 72 Stunden nach oraler Applikation etwa 4.9 %, wobei es ab dem zweiten Tag wahrscheinlich über die Galle ausgeschieden wird (18). Im Gegensatz dazu fanden Schach von Wittenau und Twomey (18) im Tierversuch bei Hunden, daß nach i.v.-Injektion von 10 mg/kg 25 % im Urin und 75 % in den Fäzes erscheinen. Intravenös appliziertes Doxycyclin scheint direkt und nicht erst über die Galle in den Magen-Darm-Trakt sezerniert und dort in konjugierter Form oder als stabiler Komplex irreversibel und bakteriologisch inaktiv an die Fäzes gebunden zu werden (18).

Nach beidseitiger Nephrektomie findet man ca. 78 % der Dosis in den Fäzes und schließt auf einen anderen Ausscheidungsmechanismus, der wahrscheinlich über die relativ hohe Lipidlöslichkeit zustandekommen müßte (18). Bei Niereninsuffizienz kommt es zu keiner nennenswerten Akkumulation von Doxycyclin. Die Halbwertszeit ist nur unwesentlich länger. Findet man bei Patienten mit normaler Nierenfunk-

tion (Creatinin-Clearance 50-80 ml/min) Werte von ca. 20.8 h, so beträgt die Halbwertszeit bei einer Creatinin-Clearance von 1-48 ml/min etwa 22.7 h. Hämodialyse wirkt sich nur minimal auf die Serumhalbwertszeit aus (25 h) (18).

Wechselwirkung mit anderen Medikamenten:

Antacida und Medikamente, die Calcium-, Magnesium- oder Aluminium-Ionen enthalten, verschlechtern die Absorption von Doxycyclin erheblich, was auf die Komplexbildung zwischen Doxycyclin und dem Kation und damit der Bildung unlöslicher Salze zurückgeführt wird. Natriumbicarbonat verringert über eine pH-Erhöhung des Magensafts die Absorption von Doxycyclin (18).

Eisenpräparate verringern die gastrointestinale Absorption durch Chelatbildung und verkürzen die Serumhalbwertszeit (beruht möglicherweise auf einer Hemmung der intestinalen Reabsorption).

Antikonvulsiva verkürzen die Halbwertszeit um etwa 50 %. Barbiturate verkürzen die Halbwertszeit durch Enzyminduktion (18).

2.5. LINCOSAMIDE

2.5.1. CLINDAMYCIN

Chemisch handelt es sich um Lincomycin, in dessen Zuckerkomponente eine Hydroxylgruppe durch ein Cl-Atom ersetzt ist. Sein Wirkungsspektrum erstreckt sich auf grampositive Bakterien und anaerobe gramnegative Keime, während fast alle gramnegativen Aerobier resistent sind.

Clindamycin wird sowohl oral verabreicht (als Clindamycin-Hydrochlorid oder -Palmitat), als auch intravenös und intramuskulär (in Form von Clindamycin-Phosphat).

Absorption:

Nach oraler Applikation von 150 bzw. 300 mg Clindamycin-Hydrochlorid werden nach einer Stunde maximale Serumwerte von 2.8 und 3.5 mg/l erreicht. Von da ab sinken sie; 1 mg/l und 1.8 mg/l sind nach sechs Stunden noch nachweisbar (siehe Abb. 23). Wiederholte Gabe führt zu geringfügiger Akkumulation mit Serumspiegeln von 3.3 bzw. 4.0 mg/l. Zwischen einfacher und multipler Dosierung bestehen bezüglich der AUC keine statistisch signifikanten Unterschiede (47).

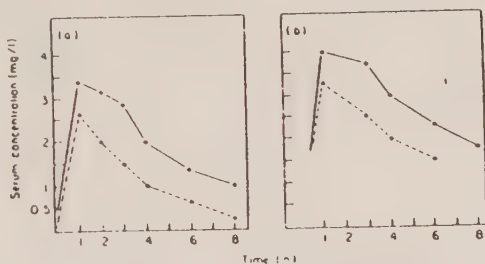


Abb. 23: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Clindamycin-Hydrochlorid nach einer Dosis von 150 mg (•---•) und 300 mg (—•—) a. nach einmaliger Dosis b. zehn aufeinanderfolgende Dosen (47).

Serumhöchstwerte von 2.26 mg/l zeigten sich über eine Stunde nach oraler Gabe von 150 mg Clindamycin-Palmitat (Abb. 24).

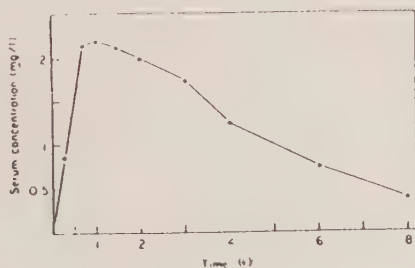


Abb. 24: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Clindamycin nach einer Dosis von 150 mg Clindamycin-Palmitat (47).

Nach intramuskulärer Injektion von 300 mg Clindamycin-Phosphat werden nach 2-3 h Peaks von 4.9 mg/l gemessen (47); nach acht Stunden liegen die Werte bei 2.8 mg/l. Nach einer 20-minütigen i.v.-Infusion von 300 mg/l betragen die Höchstwerte 8.07 mg/l und fallen nach sechs Stunden auf 3.0 mg/l (47).

Verteilung:

In verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten werden teils beachtliche Konzentrationen ermittelt, wie aus Tab. 27 hervorgeht.

	Dosis	Zeit nach Dos.	Clindamycin Konzentration (mg/l)
Speichel	150 mg oral	1-2	0.43
Speichel	300 mg oral	2	4.7
Lunge	150 mg oral	1-2	5.0
Pleuraflüss.	150 mg oral	1-2	9.3
Galle			
norm. Gallenblase	600 mg iv	1	33.9
verlegte Gallen- blase	600 mg iv	1	1.0
normaler Gallen- gang	600 mg iv	1	41.7
verlegter Gallen- gang	600 mg iv	1	0
Appendix	600 mg iv	var.	4.1-36.5
Wundsekret	300 mg iv	1-5.5	4.5
Prostata	150 mg oral	1-2	1.7
Samen	150 mg oral	1-2	2.6
Knochen	300 mg im	1	2.63
Gelenkflüssigkeit	150 mg oral	1-2	5.0
Schweiß	150 mg oral	1-2	4.9
Fruchtwasser	450 mg oral	-	1.07
Uterus	300 mg im	3	1.5
Dekubitalgeschwür	600 mg iv	0.5-1.5	11.1

Tab. 27: Clindamycin-Konzentrationen in verschiedenen Körpergeweben und -flüssigkeiten (47).

Clindamycin dringt u.a. gut in Knochen ein; im Liquor cerebrospinalis wird es nicht gefunden. Johnson et al. untersuchten bei zehn Patienten, die sich einer Hysterektomie unterzogen, die Clindamycin-Konzentrationen in Uterus, Tube und Ovar, 1-4 h nach intravenöser Gabe von 600 mg Clindamycin. Tab. 28 zeigt das Ergebnis dieser Studie.

Subject	Serum* ($\mu\text{g/ml}$)	Cervix ($\mu\text{g/g}$)	Endometrium ($\mu\text{g/g}$)	Myometrium ($\mu\text{g/g}$)	Fallopian		Tum ^b (μg)
					tubes ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)	
1	6.09	3.43	11.58	2.90	5.90	11.75	2.12
2	6.42	4.10	7.14	2.94	5.5	3.3	3.0
3	6.58	2.27	3.25	2.21	2.44	2.19	3.0
4	10.36	5.08	15.69	4.94	2.31	4.55	2.0
5	8.0	3.23	3.73	2.16	2.53	2.94	2.5
6	10.37	2.13	3.79	2.47	3.50	2.36	3.35
7	SNO ^a	2.24	1.67	1.45	1.97	1.61	3.50
8	3.25	0.85	3.64	2.00	1.44	SNO	2.67
9	4.83	1.11	2.43	1.16	1.74	2.19	2.67
10	6.70	1.56	2.91	1.71	2.30	2.78	4.75

Tab. 28: Clindamycin-Spiegel in Serum, Uterus, Tuben und Ovar (39).

Folgende Durchschnittswerte wurden gemessen: Cervix 2.63 $\mu\text{g/g}$, Endometrium 5.58 $\mu\text{g/g}$, Myometrium 2.40 $\mu\text{g/g}$, Tuben 2.96 $\mu\text{g/g}$, Ovar 3.74 $\mu\text{g/g}$, Serum 6.95 $\mu\text{g/ml}$. Mit einer Ausnahme wurden im Endometrium höhere, teils erheblich höhere Werte als in den übrigen Proben gemessen (evtl. aufgrund stärkerer Durchblutung?) (39).

Metabolismus, Elimination:

Die biologische Halbwertszeit von Clindamycin² nach oraler Applikation beträgt 2.4 h bei Erwachsenen, 1.8 h bei Kindern, 3.3 h bei Schwangeren, 4.5 h bei älteren Menschen, und wird nach Nahrungsaufnahme nicht wesentlich verändert. Während Hämo- und Peritonealdialyse beträgt sie 1.8 bzw. 4.5 h, bei Urämie 6 h (47).

Die Halbwertszeit von Clindamycin-Phosphat liegt bei 1.5-2 h. Die Plasma-Clearance beträgt 12.3-17.4 l/h

² Clindamycin-Hydrochlorid und -Palmitat

und ist bei Zirrhose und Anämie niedriger (47).
Clindamycin wird nur zu 6.4 % renal ausgeschieden.
Fast 95 % werden verstoffwechselt oder auf andere
Weise ausgeschieden. Bei Kindern und Schwangeren
wird es schneller eliminiert. In der Leber wird
Clindamycin zu bioaktiven und inaktiven Metaboliten
abgebaut und im Urin ausgeschieden (47).

2.6. WEITERE ANTIBIOTIKA

2.6.1. VANCOMYCIN

Das Wirkungsspektrum von Vancomycin umfaßt neben
Staphylokokken noch andere grampositive Erreger, wie
Enterokokken, Streptokokken und Pneumokokken. Es
wirkt auf proliferierende Keime bakterizid.

Absorption und Plasmakonzentrationen:

Nach oraler Applikation werden im Darm ausreichende
Konzentrationen zur Behandlung einer bakteriellen
Diarrhoe gefunden - absorbiert wird Vancomycin
kaum aus dem Gastrointestinaltrakt (64).

Vancomycin wird gewöhnlich intravenös appliziert
(i.m.-Injektionen sind sehr schmerzhaft). Die Serumkonzentrationen steigen proportionel mit der Dosis an.

Zwei Stunden nach intravenöser Applikation von 0.5,
1 und 2 g Vancomycin haben Kirby und Divilbiss Serumspiegel von bis zu 2-10, 25 und 45 mg/l gemessen (64).

Garaud et al. fanden bei Applikation von durchschnittlich 3 x 543 mg täglich Maximalwerte von 61.2 mg/l und Durchschnittswerte von 22.6 mg/l. Damit lagen sie deutlich höher als Moellering et al. mit entsprechenden Konzentrationen von 24 und 12 mg/l (31).

Verteilung:

Die Proteinbindung von Vancomycin ist bei Konzen-

trationen von 10-100 µg/ml konzentrationsunabhängig und liegt etwa bei 55 % (44-82 %) (43). Das scheinbare Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (das Verteilungsmuster stimmt, nach Kroghstad et al. (64), mit einem offenen Zwei- oder Drei-Kompartiment-Modell überein) schwankt zwischen 0.11 und 0.13 l/kg (31). Das Gesamtverteilungsvolumen liegt bei 0.9 l/kg, was auf eine breite Verteilung oder hohe Konzentrationen in bestimmten Geweben nach intravenöser Injektion schließen läßt (64). Das Volumen des zentralen Kompartiments beträgt im Allgemeinen 10 % des Gesamtverteilungsvolumens und entspricht dem Blutvolumen (64). Die Verteilungshalbwertszeit liegt bei etwa 7 min bei Erwachsenen, bei Kindern beträgt sie etwa 20 min (14-30 min) (42). Bei unversehrten Hirnhäuten dringt Vancomycin kaum in den Liquor cerebrospinalis ein; bei Meningitis hingegen zeigen sich meßbare Vancomycin-Konzentrationen (Verhältnis Liquor : Blutserum = 0.18) nach einer Untersuchung von Schaad (64). Vancomycin konzentriert sich nicht in der Galle. Es dringt nach parenteraler Applikation in Aszites, Pleuraflüssigkeit und Gelenkflüssigkeit in ausreichenden Mengen ein (Verhältnis Flüssigkeit : Blutserum = 0.37, 0.40 und 0.81-1.30) (64). Über Vancomycin-Konzentrationen in Knochen, Niere, Leber und Lunge nach parenteraler Applikation liegen noch keine veröffentlichten Daten vor. Im Tierversuch fand man bei Ratten und Hasen hohe Werte in der Niere und niedrige in Leber, Milz und Knochen (64). Gegenwärtig gibt es noch keine Aussagen darüber, inwieweit Vancomycin die Plazenta passiert und in menschliches Fetalserum, Fruchtwasser und Muttermilch eindringt. Es scheint bei Hasen gut ins Fruchtwasser einzudringen und wurde auch im fetalen Plasma gemessen, wobei die Werte in den ersten sechs Stunden nach Applikation anstiegen und nach sechs Stunden bei 61 % (fetales Plasma) bzw. bei über

100 % (Fruchtwasser) der mütterlichen Serumwerte lagen (42).

In einem weiteren Versuch zeigte sich, daß bei Katzen Vancomycin in relativ hoher Konzentration in der Milch erscheint, nämlich dosisabhängig bei 63 % bzw. 35 % der entsprechenden Serumspiegel nach Applikation von 25 bzw. 50 mg/kg/d. Man muß sich jedoch im Klaren darüber sein, daß Vancomycin im Gastrointestinaltrakt nicht absorbiert wird (42). Angaben über Werte beim menschlichen Feten fehlen bisher.

Elimination:

Die Halbwertszeit von Vancomycin liegt bei 6 h und ist selbst bei normaler Nierenfunktion, d.h. konstanter Creatinin-Clearance großen Schwankungen unterworfen (4.7-11.2 h in den Studien von Krogstad et al.) (43). Die Gesamt-Clearance hingegen ist relativ konstant und beträgt 1.09-1.37 ml/min/kg. Damit liegt sie unter der Creatinin-Clearance (Vancomycin-Clearance : Creatinin-Clearance = 0.59-0.75) (43).

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Niere, in aktiver Form, durch glomeruläre Filtration. Eine geringe extrarenale, möglicherweise hepatische Exkretion wird von mehreren Autoren vermutet (64).

Dafür sprechen die von Brown et al. gefundenen verlängerten Halbwertszeiten bei einigen Leukämie-Patienten mit reduzierter Leberfunktion und mit konstanter Creatinin-Clearance - andererseits wurden aber auch normale Halbwertszeiten bei Leberstörungen beobachtet (49).

Krogstad et al. nahmen 1980 an, daß die Unterschiede zwischen Creatinin- und Vancomycin-Clearance auf einer Bindung an Serumproteine beruhen; somit ist es wahrscheinlich, daß Vancomycin großteils durch passive glomeruläre Filtration ausgeschieden wird (43).

Bei Niereninsuffizienz ist die Elimination entspre-

chend länger und liegt bei Patienten mit beidseitiger Nephrektomie bei etwa 7.5 d. Weder Hamodialyse noch Peritonealdialyse entfernen Vancomycin nachhaltig (64).

3. ANTIMYKOTIKA

3.1. IMIDAZOL-DERIVATE

3.1.1. MICONAZOL-NITRAT

Abrams et al. untersuchten die Absorption von Miconazol-Nitrat nach vaginaler Applikation einer entsprechenden Creme oder eines Vaginalzäpfchens (jeweils radioaktiv markiert). Zehn Frauen nahmen an der Untersuchung teil. Die Hälfte davon erhielt 5 g Creme (mit Einmalapplikator), entsprechend 102.8 mg Miconazol-Nitrat, die andere Hälfte je ein Vaginalzäpfchen à 108.9 mg Miconazol-Nitrat. Für mindestens 24 h blieben die Patienten in liegender Position. Blut-, Urin- und Stuhlproben wurden zu festgelegten Zeiten genommen und untersucht.

Nur Spuren von Radioaktivität wurden im Vollblut gemessen. Die Applikation der Creme führte zu Urin-Werten von 0.80 % der Dosis, im Stuhl fanden sich 0.23 %, insgesamt also 1.03 %. Analog dazu fand man bei Vaginalzäpfchen Werte von 0.58 % und 0.27 %, insgesamt 0.85 %. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Applikationsform. Die systemische Absorption ist also minimal (1).

3.1.2. KETOCONAZOL

Ketoconazol ist ein synthetisch hergestelltes Imidazol-Derivat mit breitem Wirkungsspektrum (breiter als alle bisherigen Azol-Antimykotika) gegen eine Vielzahl von Hefen, Dermatophyten und gegen Aspergillus.

Absorption:

Ketoconazol-Tabletten müssen durch die Magensäure gelöst werden, um absorbiert werden zu können. Dabei wird es in Ketoconazol-Hydrochlorid übergeführt. Verringerte Magensaftsekretion (z.B. bei gleichzeitiger Gabe von Antacida, Anticholinergika, u.a. verringern die Bioverfügbarkeit, die normalerweise bei etwa 76 % liegt. Ketoconazol ist lipophil. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird möglicherweise seine Absorption erhöht (durch den Einfluß der Galle) (70).

Bei zu niedrigen Plasmaspiegeln trotz ausreichender Dosierung kann man die Tabletten in 4 ml 0.1 n HCl lösen, um die Absorption zu erhöhen (70).

Brass et al. berichten über Serum-Peaks von 1.0, 1.60 und 2.75 µg/ml, die 1-2 h nach einer Dosis von 50, 100 und 200 mg erreicht wurden (12).

Nach einer Dosis von 200 mg oral erreicht Ketoconazol in den Untersuchungen von Graybill nach 2 h seinen maximalen Serumwert von 2 µg/ml. Nach 8 h liegt die Konzentration bei 1 µg/ml und nach 24 h unter 0.4 µg/ml (70).

Daneshmend find Maxima von 3.60 mg/l 2 h nach Gabe von 200 mg (19).

Nach einer Gabe von 400 mg liegen die Höchstwerte fast doppelt so hoch, die AUC beträgt mehr als das Doppelte (19).

Spitzenwerte von 6.5 mg/l wurden 3 h nach Applikation von 400 mg erreicht. Nach 8 h wurden noch meßbare Serumwerte festgestellt, nach 24 h wurden keine mehr gemessen.

Abb. 25 und Abb. 26 zeigen die von Daneshmend et al. in ihren Studien erstellten Konzentrations-Zeit-Kurven nach einer Gabe von 200 bzw. 400 mg Ketoconazol (19).

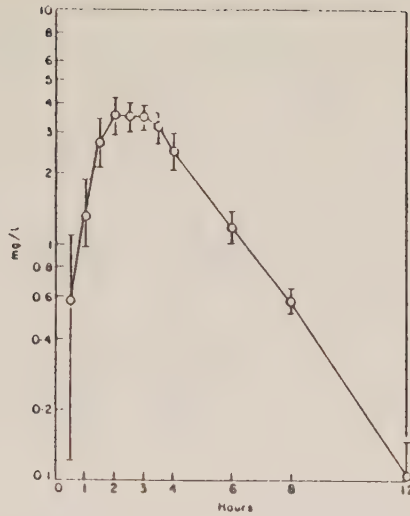


Abb. 25: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Ketoconazol nach oraler Applikation von 200 mg, bei sechs Versuchspersonen (19).

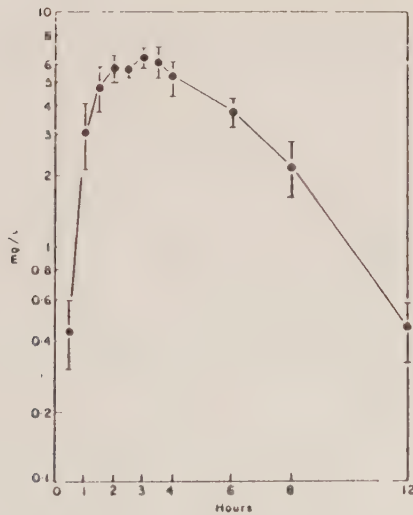


Abb. 26: Durchschnittliche Serumkonzentrationen von Ketoconazol nach oraler Applikation von 400 mg, bei sechs Versuchspersonen (19).

Mannisto et al. und Brass et al. fanden eine um 20-40 % niedrigere AUC und somit Bioverfügbarkeit von Ketoconazol, wenn es gleichzeitig mit einer Mahlzeit eingenommen wird (70).

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen beträgt nach einer 200 mg-Dosis 25.4l l oder 0.36 l/kg, was einer Verteilung hauptsächlich im Extrazellularraum entspricht (70).

Bei Serumkonzentrationen von 50 bzw. 25 µg/ml liegt die Proteinbindung bei 93 bzw. 91 %. Im menschlichen Vollblut wird Ketokonazol zu 99 % gebunden (84 % an Plasmaproteine, 15 % an Blutzellen) und nur 1 % ist als freie Substanz im Plasma (70).

Seine Liquorgängigkeit ist gering. Nur bei Meningitis-Patienten ist es im ZNS nachweisbar.

Im Speichel wurden ausreichende Konzentrationen erreicht, um eine orale Candidiasis zu therapieren (70).

Ketoconazol ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und darf nur nach strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewandt werden. Experimente an Ratten zeigen, daß Ketoconazol die Plazenta erreicht und im fetalen Plasma Konzentrationen gemessen wurden, wenngleich auch niedriger als in der Plazenta. Teratogene Wirkungen wurden nach hoher Dosis beobachtet (70).

Darüberhinaus ist Ketoconazol in der Muttermilch nachweisbar. Demnach dürfen Mütter während einer Ketoconazol-Therapie nicht stillen (70).

Metabolismus:

Ketoconazol wird größtenteils metabolisiert und hauptsächlich über die Galle in Form inaktiver Metaboliten eliminiert. 0.70 %/h werden auf diese Weise über Fäzes, Urin und Galle ausgeschieden. Der Abbau erfolgt beim Menschen im Wesentlichen durch Oxidation des Imidazol- und Piperazin-Ringes,

oxidative Dealkylierung und aromatische Hydroxylierung des Phenylringes zu inaktiven Stoffen (58). 20-65 % werden in unveränderter Form mit den Fäzes, 2-4 % im Urin ausgeschieden (70).

Elimination:

Die Elimination von Ketoconazol scheint dosisabhängig zu sein. Während die Halbwertszeit nach 200 mg etwa 122 min beträgt, liegt sie nach 400 mg bei 160 min (dies erklärt auch die mehr als zweifache AUC nach Dosisverdoppelung) (19).

Niereninsuffizienz wirkt sich nicht auf die Ausscheidung aus.

3.1.3. TIOCONAZOL

Tioconazol - ebenfalls ein Imidazol-Derivat - weist ein breites Spektrum auf gegen Hefen und Dermatophyten, sowie gegen einige Chlamydien, Trichomonaden und grampositive Bakterien. Es wird zur Therapie der Soorkolpitis und Pilzinfektionen der Haut eingesetzt.

Systemische Absorption nach dermalen Applikation:

Eine 2 %-ige Tioconazol-Creme, zweimal täglich auf die Haut aufgetragen (entsprechend 40 mg/d) führt nur zu geringfügiger Absorption. Plasmaspiegel von unter 10 µg/l wurden gemessen (meist unter 5 µg/l) (studie an zehn Patienten) (17).

Eine 28 %-ige Nagelpilztinktur, zweimal täglich auf den Unterarm aufgetragen, führten bei drei von sechs Probanden nach zwei Wochen zu Plasmakonzentrationen von 12-31 µg/l (17).

Tioconazol wird langsam über die Haut absorbiert (Peaks nach über 12 h). Im Urin wurden 2.9 % und in den Fäzes 18.8 % Tioconazol und seine Metaboliten innerhalb von 120 h gemessen (17).

Systemische Absorption nach vaginalen Applikation:

Ähnlich niedrige Werte fand man bei zehn Frauen, die

dreißig Tage lang mit 5 g einer 2,5-igen Tioconazol-Vaginalcreme behandelt wurden. 4-12 h nach der ersten Dosis wurden maximale Serumwerte von 5-14 µg/l gemessen; 24 h nach der letzten Applikation zeigte sich kein Tioconazol mehr im Plasma (17). Auch nach einmaliger Anwendung von 5 ml einer 6 %-igen Vaginalsalbe (entsprechend 300 mg) zeigte sich keine nennenswerte systemische Absorption, die Plasmahöchstkonzentrationen lagen zwischen 10 und 35 µg/l, im Schnitt bei 18 µg/l und wurden nach 8 h (2-24 h) erreicht. Gleichzeitig wurden die Tioconazol-Konzentrationen im Vaginalsekret bestimmt, die nach 24 h durchschnittlich 104 mg/l (1-238 mg/l) betrugen (17).

Zehn Patientinnen wurde nach intravaginaler Applikation von 300 mg Tioconazole ein Pessar eingelegt. Hiermit wurden nach 8 h Plasmakonzentrationen von 21.2 (10.6-35.8) µg/l gemessen. Nach 24 h war es bei neun von zehn Patientinnen nicht mehr nachweisbar. Im Vaginalsekret lagen die Werte nach 24 h bei 21.4 (2.5-50.0) mg/l, nach 48 bzw. 72 h wurde bei sieben bzw. zwei von neun Patientinnen noch minimale Konzentrationen gemessen (38).

3.1.4. BUTOCONAZOL-NITRAT

Hierbei handelt es sich um ein neuessynthetisches Imidazol-Derivat mit hoher Affinität gegen *Candida albicans*, in vitro als auch in vivo (Tierversuch). Klinische Untersuchungen zeigten, daß Butoconazol-Nitrat bei der Behandlung einer Candidavulvitis oder -kolpitis mindestens genauso wirkungsvoll ist wie eine 2 %-ige Miconazolnitrat-Vaginalcreme (23).

Droegemueller et al. untersuchten die pharmakokinetischen Eigenschaften von Butoconazol an drei freiwilligen Probanden. Sie erhielten jeweils eine Einzeldosis Vaginalcreme, die 98.7 ± 5.9 mg Butoconazol (radioaktiv markiert) enthielt. Nach 12 h wurde die Creme ausgespült und die Radioaktivität

in der Spülflüssigkeit gemessen. Blut-, Urin- und Stuhlproben wurden eine Woche lang regelmäßig genommen. Hier das Ergebnis: die Absorptionsgeschwindigkeit ist niedrig; meßbare Werte wurden erst 2-8 h nach Applikation gefunden. Maximale Plasmaspiegel waren nach 24 h erreicht und lagen im Bereich von 19-44 ng/ml (0.017-0.046 % der Dosis pro Liter Plasma), sie verschwanden nach 96-120 h bei einer Halbwertszeit von 21-24 h (23).

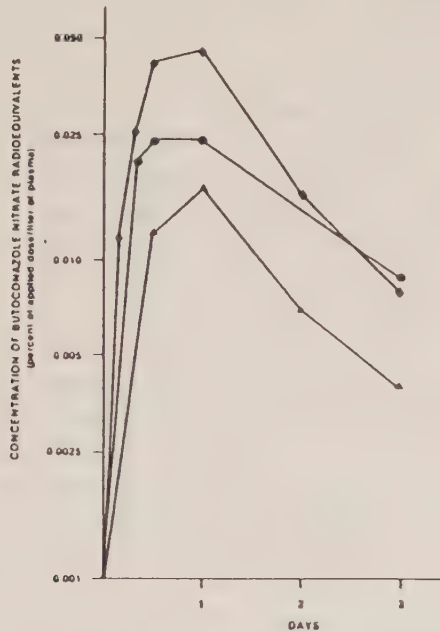


Abb. 27: Plasmaspiegel von radioaktiv markiertem Butoconazol-Nitrat nach intravaginaler Applikation von etwa 5 g einer 2 %-igen Creme. Die Tritiumkonzentrationen (Markierung von von B.) im Plasma waren zu niedrig, um die Art der Strahlung zu bestimmen (23).

Die Gesamt-Radioaktivität wurde zu gleichen Teilen in Urin (2.7 %) und Fäzes (2.8 %) ausgeschieden, während 79-92 % der applizierten Dosis in der vaginalen Spüllösung gefunden wurden. Im Urin wurden ausschließlich Metaboliten gefunden (23).

2.4. ANTIPROTOZOENMITTEL

2.4.1. TINIDAZOL

Tinidazol ist eine 5-nitro-Imidazolverbindung. Seine Wirkung erstreckt sich auf anaerobe Bakterien und Protozoen (Trichomonas, Amöben, Giardia usw.), nicht aber gegen aerobe Keime.

Absorption:

Die Absorption von Tinidazol wurde von Nord und Kager untersucht (56). Fünf tägliche Infusionen von je 800 mg Tinidazol erhielten ihre Probanden. Nach der ersten Infusion nahm die Konzentration mit einer Kinetik 1. Ordnung ab. Die darauffolgenden Infusionen führten zu einer geringen Konzentrationssteigerung (wie erwartet, bei einer Halbwertszeit von 12.7h). Am Ende des zweiten Tages lag die durchschnittliche Konzentration, 24 h nach der Infusion, bei über 5 mg/l; Peak-Werte von ca. 20 mg/l wurden gemessen (56).

In einer zweiten Studie erhielten die Probanden 2 g Tinidazol oral, gefolgt von viermal je 1 g an den vier folgenden Tagen. 0.5 h nach der ersten Applikation war Tinidazol im Plasma bei allen Probanden nachweisbar. Höchstkonzentrationen wurden zwischen 0.5 und 2 h, meist nach 2 h erreicht und lagen bei 40.0 mg/l bei Männern und 57.6 mg/l bei Frauen. Die Plasmakonzentrationen nahmen mit einer Kinetik 1. Ordnung ab. Vor der zweiten Dosis (2. Tag) lagen die Plasmakonzentrationen bei 11.3 mg/l bei Männern und 16.2 mg/l bei Frauen. Nach Reduktion der Tagesdosis auf 1 g lagen die Plasmakonzentrationen am 3.-5. Tag etwas niedriger als am 2. Tag.

Nach der letzten Gabe von Tinidazol wurden nach 0.5 - 2 h (durchschnittlich 1 h) Peaks von 26.3 mg/l bei Männern und 36.2 mg/l bei Frauen beobachtet (56). Nach oraler Applikation wurde Tinidazol fast vollständig absorbiert; die Bioverfügbarkeit lag bei über 90 % (56).

Viitanen et al. berichten von Serumspiegeln von 3.2 µg/ml, 24 h nach intravenöser Infusion von 500 mg Tinidazol, bei einer Halbwertszeit von 14 h. Bei oraler Gabe von dreimal täglich 500 mg, über fünf Tage hinweg, betrugen die Serumspiegel (32.6-38.1 µg/ml (Minimal-, Maximalwerte), wobei nach 2 h die Höchstkonzentrationen erreicht waren (71).

Verteilung:

Im Tierversuch zeigte sich, daß sich radioaktiv markiertes Tinidazol (^{14}C) bei Ratten und Hunden nach intravenöser Applikation weit verteilt und in keinem Gewebe Spiegel wesentlich über den Serumspiegeln lagen. Höchstkonzentrationen wurden bei Ratten 2 h nach Injektion gefunden, und nur im Caecum und Dickdarm wurden Werte von mehr als die doppelte Serumkonzentration gefunden; 24 h nach der Injektion wurden auch in Nieren, Leber und Magen Spiegel von mehr als die zweifachen Serumspiegel gemessen. Bei Hunden wurden nur in den Augen und in der Gallenblase Konzentrationen von über 200 % des Serumwerts gemessen; nach 24 h ließ sich nur noch wenig Tinidazol nachweisen.

Tinidazol verteilt sich auch sehr gut in menschlichen Geweben. Im Speichel werden ähnliche Werte wie im Serum erreicht, im Genitalbereich 50-100 % der Serumspiegel.

Krager et al. untersuchten an zwanzig Patienten, die präoperativ (Colon-, Rectumoperationen) 800 mg Tinidazol injiziert bekamen, Blut- und Gewebespiegel. Die Serumpeaks lagen bei 12.3-51.7 mg/l; 6.0-18.2 mg/l wurden bei der Hälfte der Patienten in der Mucosa des Darms gemessen (die andere Hälfte hatte viel niedrigere Werte, wahrscheinlich aufgrund verschlechterter Durchblutung und ihres Leidens) (56). In weiteren Studien (Giercksky et al.) wurden ebenfalls nach einer Injektion von 1600 mg Gewebespiegel von 60-120 % der Serumkonzentration gemessen (56). Da Tinidazol ohne weiteres lipophile Membranen über-

schreitet, kann man mit seiner Sekretion in die Muttermilch rechnen. Vier Frauen erhielten während der Stillzeit, beginnend am vierten Tag nach der Geburt, 150 mg Tinidazol oral. Am siebten Tag post partum wurden Serum- und Milchproben 2, 5 und 9 h nach Applikation untersucht. Die Serumkonzentrationen lagen bei 3.9-7.6 mg/l, während in der Milch Werte von 5.8-12.7 mg/l gemessen wurden (56).

Metabolismus, Elimination:

Im Tierversuch zeigte sich, daß zwei Drittel der oralen, als auch der intravenösen Dosis über die Nieren ausgeschieden wurden - die Hälfte davon in unveränderter Form. Zwei von vier Metaboliten wurden identifiziert: das 2-Hydroxymethyl-Derivat und sein Konjugat mit Glukuronsäure.

Beim Menschen zeigte sich, daß nach einmaliger intravenöser Infusion von 1600 mg nur geringe Spuren des 2-hydroxymethyl-Derivates im Plasma erscheinen. 25 % der Dosis findet sich in unveränderter Form im Urin. Der Hydroxymethyl-Metabolit und sein Konjugat machen etwa 2 % der Dosis aus. Einer der anderen Metaboliten, die vorher beim Tier entdeckt wurden, finden sich auch beim Menschen und betragen 10 % der Dosis. Die renale Clearance beträgt 12 ml/min und somit ein Viertel der gesamten Plasma-Clearance (56).

Niereninsuffizienz wirkt sich nicht wesentlich auf die Pharmakokinetik aus und braucht von daher bei der Dosierung nicht berücksichtigt zu werden (56).

2.4.2. METRONIDAZOL

Metronidazol ist das erste klinisch wirksame systemische Mittel gegen Trichomonaden; es wurde 1960 eingeführt. Mit Erfolg wird es auch bei der Behandlung von Infektionen mit Amöben und Giardia, von unspezifischer Vaginitis und anaeroben Infektionen eingesetzt.

Absorption:

Nach oraler Applikation wird Metronidazol vollständig absorbiert. Nach oraler Gabe von 500 mg alle 8 h liegen die Serum-Peaks und -Minimalwerte bei 26 und 14 $\mu\text{g/ml}$ und entsprechen damit den entsprechenden Werten von 26 und 12 $\mu\text{g/ml}$ nach intravenöser Infusion von 500 mg (6). Die Peaks wurden 30 min - 3 h nach oraler Applikation erreicht (63).

Langsamer absorbiert wird Metronidazol in Form von Suppositorien. Nach Applikation von 1 g dauert es einige Stunden, bis Plasmahöchstwerte von 7.3 $\mu\text{g/ml}$ erreicht werden. Bei Anwendung alle 8 h kann man mit einer durchschnittlichen Steady-state-Konzentration von 16-29 $\mu\text{g/ml}$ rechnen (6).

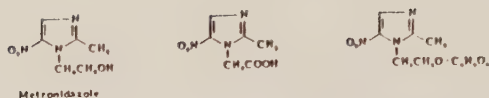
Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Metronidazol liegt bei unter 20 %.

Es verteilt sich in allen Geweben und Körperflüssigkeiten in Konzentrationen, die nicht sehr von den entsprechenden Serumkonzentrationen abweichen, mit Ausnahme von Urin und Fäzes. Therapeutische Konzentrationen werden gefunden in: Blut, Speichel, Liquor cerebrospinalis, Alveolarknochen, Galle, Leberabszeß, Myometrium, Tuben, Fruchtwasser, Nabelschnurblut, Plazenta, fetalem Gewebe, Muttermilch und Samenflüssigkeit. Metronidazol wird in den Dickdarm sezerniert, wo es durch die dortige Mikroflora inaktiviert wird (6).

Metabolismus, Elimination:

Houghton et al. erkannten, daß etwa 10 % der applizierten Dosis im Urin erscheinen, davon neben mehreren Metaboliten ca. 30 % unverändertes Metronidazol. Es wird hauptsächlich durch Oxidation der Hydroxyl-Gruppe der Seitenkette in der Leber verstoffwechselt (Tab. 29, II), daneben wird es mit Glukuronsäure konjugiert (III).



Tab. 29: Metronidazol und zwei seiner Metaboliten (6).

Stambaugh et al. fanden noch drei zusätzliche Metaboliten (einem davon wurden mutagene Eigenschaften zugeschrieben) (6).

Metronidazol wird vorwiegend über die Nieren, aber auch über die Fäzes ausgeschieden (63). Die Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen 6 und 12 h, liegt im Schnitt bei 7 h, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ändert sich während einer Schwangerschaft nicht wesentlich (63).

Metronidazol während der Schwangerschaft:

Amon et al. untersuchten die Pharmakokinetik bei Schwangeren (4). 19 Frauen (8.-14. Schwangerschaftswoche) erhielten Metronidazol, entweder 6-10 Tage lang zweimal täglich 250 mg oder als Einzeldosis 1 g einmal oder zweimal. Blut- und Urinproben wurden zu festgelegten Zeiten entnommen und analysiert. Abb. 28 zeigt die mittleren Serumkonzentrationen nach oraler Applikation von 250 mg und 1 g Metronidazol.

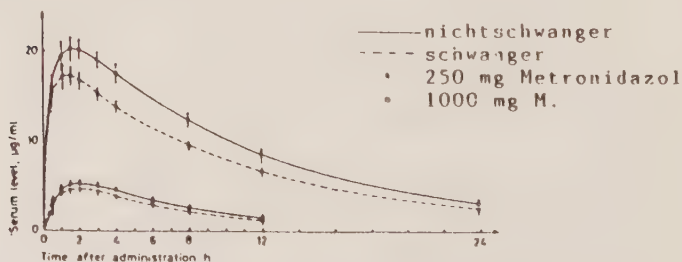


Abb. 28: Serumkonzentrationen von Metronidazol bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen nach einer einzigen Dosis von 250 und 1000 mg oral (4).

Im Durchschnitt lagen die Spiegel bei Graviden etwas niedriger als bei Nichtgraviden - statistisch sind diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Serumpeaks wurden nach 1-2 h erreicht und lagen bei 4.6 bzw. 17.4 $\mu\text{g/ml}$ nach Applikation von 250 mg bzw. 1 g. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit lag in der Frühschwangerschaft bei 5.7 bzw. 7.7 h.

In den meisten Fällen wichen die pharmakokinetischen Parameter von Schwangeren nicht wesentlich von denen Nichtschwangerer ab.

Abb. 29 zeigt die mittleren Serumspiegel bei wiederholter oraler Applikation verschiedener Dosen; die Halbwertszeit entspricht der nach einmaliger Dosierung (4).

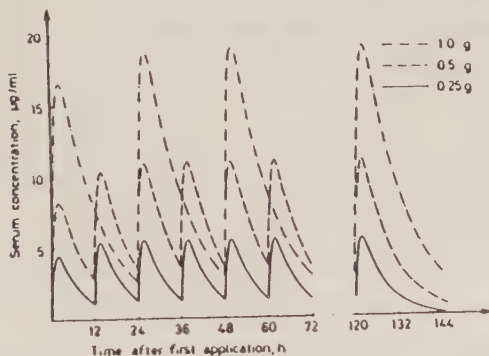


Abb. 29: Serumkonzentrationskurven von Metronidazol, aus denen die Auswirkung verschieden hoher Dosen (250 mg, 500 mg, 1 g oral) auf die Kumulation hervorgeht (basierend auf den Werten, die nach Einnahme von 250 mg und 1 g während der Schwangerschaft ermittelt wurden, Abb. 28) (4).

Der Verteilungskoeffizient liegt mit 0.62-0.69 ähnlich dem bei Nichtschwangeren (0.61-0.72). Das in der Frühschwangerschaft nur geringfügig vergrößerte Extrazellulärvolumen beeinflusst die Verteilung von Metronidazol nicht spürbar; es sollte jedoch im fortgeschrittenen Stadium der Schwangerschaft bedacht werden (4).

Im Urin wird nach einer 250 mg-Dosis bei Schwange-

ren deutlich mehr Metronidazol gemessen; nach einer 1 g-Dosis bestanden keiner signifikanten Unterschiede mehr (4).

Metronidazol passiert die Plazenta und kann in fetalem Gewebe, Nabelschnurblut und Fruchtwasser in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. Da im Tierversuch embryotoxische und teratogene Wirkungen festgestellt wurden, sollte es, wenn möglich, vor allem im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel vermieden werden (4, 63).

Metronidazol während der Laktation:

Metronidazolkonzentrationen in der Muttermilch sind mit den Serumspiegeln vergleichbar. Da Metronidazol hauptsächlich über die Nieren und daneben in den Fäzes ausgeschieden wird und Neugeborene einen geringen Substanzabbau (durch Unreife der hepatischen Enzymsysteme) und eine reduzierte glomeruläre und tubuläre Nierenfunktion aufweisen, besteht durch die somit verzögerte Elimination ein erhöhtes Risiko (63). Metronidazol soll während der Stillzeit nicht verabreicht werden.

Erickson et al. untersuchten die Metronidazol-Konzentration in der Milch bei drei Frauen, die mit einer einmaligen Dosis von 2 g behandelt wurden. Milchproben wurden 2, 4, 6, 8, 12 und 24 h nach Applikation untersucht. Nach 2 h fanden sie Höchstwerte bei zwei Patientinnen, bei der dritten nach 4 h. Die Halbwertszeit lag bei zwei Frauen bei 8.7 und 9.9 h. Sie schätzten, daß wenn das Kind 24 h nach Applikation nicht gestillt wird, es nur 3.5 mg Metronidazol in den ersten 48 h nach Applikation aufnehmen würde, im Gegensatz zu 25.3 mg bei fortgesetztem Stillen und kamen zu dem Schluß, daß bei einer Metronidazol-Therapie während der Stillzeit das Stillen zu unterbrechen ist (63).

Metronidazol während der perioperativen Kurzprophylaxe beim Kaiserschnitt:

Amon et al. untersuchten bei acht Schwangeren, die vor dem Kaiserschnitt eine perioperative Kurzprophylaxe mit Moxalactam erhielten, den diaplazentaren Übertritt und die Elimination von Metronidazol und seinen Hauptmetaboliten, dem 1-(2-Hydroxyäthyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol und 2-Methyl-5-nitroimidazol-1-essigsäure, bei den Neugeborenen im Vergleich zu den Müttern, nach intravenöser Infusion von 500 mg Metronidazol. Bis zu einer Stunde vor Beginn des Kaiserschnitts infundierten sie 0.5 g Metronidazol und nahmen zu festgesetzten Zeiten Blutproben von Mutter und Kind, Nabelarterien- und -venenblut, sowie Fruchtwasser.

Unmittelbar nach Infusion von 0.5 g fanden sie Konzentrationen von 13.3-20.6 µg/ml. Der Spiegel des Hydroxymethylderivats (Metabolit I) schwankte zwischen 0.1 und 0.6 µg/ml, ähnlich auch der des Säuremetaboliten (Metabolit II). Im weiteren Verlauf nahmen die Metronidazolkonzentrationen bei der Mutter exponentiell ab, die des Metaboliten I bis zur 8. bzw. 12. h post infusionem zu, während der gut wasserlösliche Metabolit II nach seiner Bildung sofort ausgeschieden wurde und von daher etwa konstante Werte zeigte (Abb. 30).

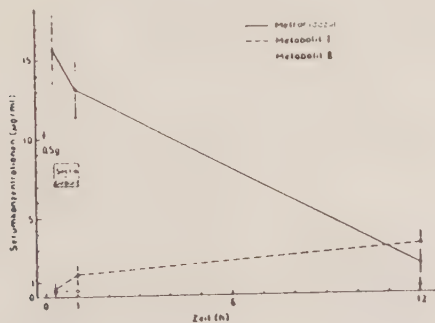


Abb. 30: Mittlere mütterliche Serumkonzentrationen von Metronidazol, Metaboliten I und II, nach Infusion von 0.5 g Metronidazol 20 bis 60 Minuten vor Beginn der Sectio caesarea (5).

Metronidazol trat sehr schnell auf das Kind über. Während der Geburt lagen die Konzentrationen im Nabelarterien- und -venenblut meist nur gering unter den mütterlichen Werten. Im Fruchtwasser waren zur selben Zeit etwa 10-35 % der mütterlichen Serumkonzentrationen meßbar (Tab. 30).

Pat. Nr.	Name	Zeitintervall Infusion-Geburt	Konzentration (µg/ml) zum Zeitpunkt der Geburt				Verteilungsquotient		
			m.S.	NV	NA	FW	NV m.S.	NA m.S.	FW m.S.
1	E.W.	20 min	14,3	12,8	-	-	0,895	-	-
2	C.H.	30 min	15,6	14,3	10,9	-	0,917	0,699	-
3	H.P.	32 min	12,4	10,6	10,0	-	0,855	0,806	-
4	C.S.	40 min	13,2	12,9	12,8	1,4	0,977	0,970	0,106
5	A.F.	40 min	15,7	8,6	9,5	-	0,548	0,605	-
6	S.N.	50 min	16,7	15,6	16,0	1,3	0,934	0,958	0,079
7	P.M.	60 min	11,3	10,4	9,0	4,0	0,920	0,796	0,354
8	P.Z.	60 min	11,6	9,7	9,8	3,0	0,866	0,875	0,268

Tab. 30 : Maternofetale Passage von Metronidazol beim Kaiserschnitt nach Infusion von 0.5 g Metronidazol (5).

Hier die dazugehörige Patientencharakteristik:

Pat. Nr.	Name	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	SSW	Risikofaktoren	Zeitintervall Infusion-Geburt
1	E.W.	24	62,7	39	vorz. Blasenspr., protr. Geburt, i. CTG	20 min
2	C.H.	31	64,3	38°	vorz. Blasensprung	30 min
3	H.P.	26	61,0	40	protr. Geburt, i. CTG	32 min
4	C.S.	21	59,0	40	protr. Geburt	40 min
5	A.F.	28	72,0	41°	vorz. Blasensprung	40 min
6	S.N.	20	59,4	40°	protr. Geburt, i. CTG	50 min
7	P.M.	18	70,0	39°	vorz. Blasensprung	60 min
8	P.Z.	22	72,0	40°	vorz. Blasensprung	60 min

Tab. 31: Patientencharakteristik (5).

Die plazentäre Passage des Metaboliten I war etwas langsamer als die des unveränderten Metronidazol, meist wurden im Nabelschnurblut 50-60 % der mütterlichen Serumwerte erreicht. Das Fruchtwasser enthielt nur 5-10 % der mütterlichen Serumkonzentration. Die Konzentrationen des Metaboliten II waren im Nabelvenen- und -arterienblut ebenso niedrig wie im mütterlichen Blut.

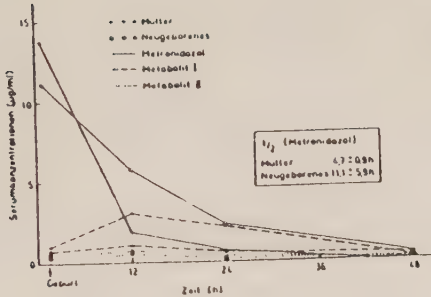


Abb. 31: Mittlere Serumkonzentrationen von Metronidazol, Metaboliten I und II, bei Mutter und Neugeborenem nach der Entbindung bei peripherer Infusion von 500 mg Metronidazol (5).

Aus Abb. 31 geht hervor, daß das Neugeborene Metronidazol wesentlich langsamer eliminiert als die Mutter. Durchschnittlich lagen die Eliminationshalbwertszeiten für das unveränderte Metronidazol bei 4,7 h bei den Müttern und 11,1 h bei den Neugeborenen (geringere neonatale Hydroxylierungsleistung). Für den Metaboliten I ließen sich mittlere Halbwertszeiten von 11,9 h für die Mütter und 22,8 h für die Neugeborenen errechnen (5).

2.5. ANTIVIRALE SUBSTANZEN

2.5.1. ACYCLOVIR

Acyclovir ist eine neue antivirale Substanz, die als Inhibitor der Herpesvirus-DNA-Polymerase ihre Wirkung entfaltet. In vitro ist es vor allem gegen Herpes simplex- und Varizellenviren wirksam. Es kann lokal, enteral und parenteral appliziert werden. Chemisch handelt es sich um die Verbindung 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin.

Absorption:

Nach einer 60-minütigen intravenösen Infusion einer

Einzeldosis Acyclovir zeigt sich ein linearer Konzentrationsanstieg im Serum bei steigender Acyclovirkonzentration, wie Abb. 32 Zeigt.

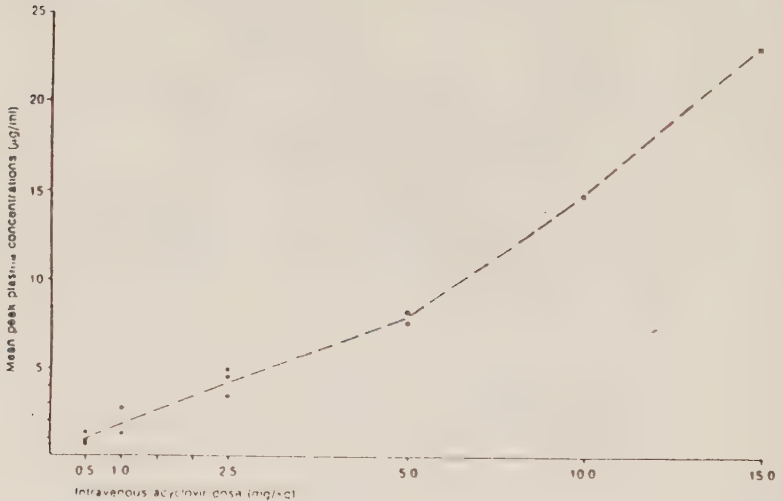


Abb. 32: Durchschnittliche Plasmahöchstkonzentrationen von Acyclovir nach einer einstündigen Infusion von jeweils einer Einzeldosis (62).

Nach Applikation von 2.5, 5.0, 10.0 und 15.0 mg/kg alle acht Stunden liegen die Serumböchstwerte bei 6.7, 9.7, 20.0 und 20.6 µg/ml und sind vergleichbar mit den Maximalwerten nach einmaliger Applikation äquivalenter Einzeldosen. Von daher kann man festhalten, daß Acyclovir bei einem Dosierungsintervall von acht Stunden nicht kumuliert (62).

Die von Whitley et al. gezeigte dosisabhängige lineare Beziehung zwischen steady state-Plasmahöchstwerten bei multipler Dosierung und der AUC spricht für eine dosisunabhängige Pharmakokinetik. Nach einmaliger Infusion von 0.5, 1.0, 2.5 und 5.0 mg/kg stellten die Peakwerte von 6.4 ± 1.2 , 12.1 ± 4.7 , 14.9 ± 3.8 und 33.7 ± 15.8 µM fest. Sechs Stunden nach Ende der Infusion lagen die Werte bei ca.

1 μM (bei einer Dosis von 0.5, 1.0, 2.5 mg/kg) bzw. 4.1 μM (Dosis von 5.0 mg/kg) (78).

Dauerinfusionen von 7.2-43.2 mg/kg/d über 3-5 Tage hinweg führen zu konstanten Plasmakonzentrationen von 0.9-8.2 $\mu\text{g/ml}$, in Abhängigkeit von der Dosis (62).

Nach oraler Applikation wird Acyclovir nur unvollständig absorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 15-30 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme scheint die Absorption nicht zu beeinflussen (62).

1.5-2.5 h nach oraler Verabreichung werden Plasma-höchstwerte gemessen (62,51).

Blum und de Miranda berichten, daß bei steigender Dosis (100-600 mg) der Anteil aus unverändert ausgeschiedenem Acyclovir abnimmt (von 13.2 auf 6 %); sie nehmen daher an, daß die Absorption von Acyclovir nach einer einmaligen Gabe dosisabhängig ist (13, 51):

Bridgen et al. kamen in ihren Studien zu dem Ergebnis, daß nach einer einmaligen Dosis von 600 mg nur unwesentlich höhere Peakwerte erreicht werden als nach einer 200 mg-Dosis, nämlich 0.58 $\mu\text{g/ml}$ im Gegensatz zu 0.50 $\mu\text{g/ml}$; orale Applikation von 600 mg, verteilt auf dreimal 200 mg alle vier Stunden, führt zu einer 3.2-fach höheren AUC als eine einmalige Gabe von 600 mg. Dies läßt vermuten, daß die Absorptionsleistung im Gastrointestinaltrakt begrenzt ist (13, 62).

De Miranda et al. untersuchten die pharmakokinetischen Eigenschaften von Acyclovir nach oraler Applikation von 200 mg in verschiedener Darreichungsform: als Kapsel und als Lösung. Die Maximalkonzentration lag mit 0.3 ± 0.1 mg/l in beiden Fällen gleich, wurde aber nach Gabe der Lösung in 1.2 ± 0.3 h erreicht im Gegensatz zu 1.5 ± 0.6 h nach Verabreichung der Kapselform. Die AUC lag bei Applikation der Acyclovir-Lösung mit 1.6 ± 0.5 mg.h/l geringfügig höher (1.5 ± 0.5 mg.h/l bei Kapselform).

Die Halbwertszeit betrug jeweils 2.9 h und zeigte keine Differenz (51).

Nach dermalen Applikation ist eine geringe perkutane Absorption von Acyclovir durch die geschädigte oder verletzte Haut zu beobachten, die systemische Absorption hält sich allerdings in Grenzen. Während der Therapie eines Herpes genitalis mit 5 %-igem Acyclovir (in Polyäthylenglykol; 4-6 mal täglich appliziert) konnte Acyclovir nicht im Plasma gefunden werden (Wert unter 0.023 µg/ml) (62).

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Acyclovir liegt, unabhängig von der Plasmakonzentration bei 9-22 % (durchschnittlich 15.4 %), bei in vitro-Versuchen liegt sie bei 22-33% (71, 74). Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt 48 l/1.73 m^2 (22.5-101) (62).

Die Gewebeverteilung von radioaktiv markiertem Acyclovir wurde sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen untersucht. Dabei drang bei Mäusen und Ratten Acyclovir schnell in alle untersuchten Gewebe (einschließlich Haut und Gehirn) ein. Während die meisten Gewebekonzentrationen den gleichzeitigen Plasmaspiegeln vergleichbar waren, wurden in der Niere sehr viel höhere Werte (in Übereinstimmung mit der renalen Ausscheidung) und im Gehirn niedrigere Spiegel gemessen. 0.5 und 6 h nach Applikation wurden im Rattengehirn 10 bzw. 30 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen gemessen. Bei Menschen betrugen die Werte im Hirnliquor 25 %, im Speichel 10 % der entsprechenden Serumwerte (62).

Wade et al. untersuchten im Zuge von Autopsien die Gewebekonzentrationen nach intravenöser Infusion von 400-1200 mg/m² alle 8 h: die Konzentrationen in Niere und Lunge betrugen das Zehnfache bzw. das 1.31-fache der Plasmaspiegel, in Leber und Herz wurden ähnliche Werte wie in der Lunge gefunden, im Gehirn und Rückenmark wurden 25-70 % der korrespondie-

renden Plasmawerte gefunden. Weitere Studien zeigten, daß im Liquor cerebrospinalis Acyclovirkonzentrationen von fast 50 % der Plasmakonzentrationen vorliegen. So betrugen die Liquorwerte von zwei Personen, gemessen zwei Stunden nach Infusion von Acyclovir, 3.7 und 4.0 µg/ml, bei gleichzeitigen Plasmaspiegeln von 7.9 und 8.1 µg/ml (62).

In den Herpes-Bläschen wurden sowohl während Dauerinfusionen von 7.2-43.2 mg/kg/d, als auch nach oraler Verabreichung von 200-400 mg alle vier Stunden, Konzentrationen ähnlich wie im Plasma gemessen (62). Nach oraler Applikation von 200 oder 400 mg erreichen die Konzentrationen im Speichel nach 2-2.25 h mit 13 % der Plasmakonzentration ihr Maximum von 0.1 µg/ml (62, 24).

Van Dyke et al. untersuchten an vierzig Patienten, die zur Therapie einer Herpes genitalis-Infektion fünfmal täglich 200 mg Acyclovir (alle 4 h) oral erhielten (über 5 bzw. 10 Tage hinweg), die Acyclovirkonzentrationen in Plasma, Speichel und Vaginalsekret. 1.5-1.75 h nach Applikation wurden die Serummaxima von durchschnittlich 2.5 µM (1.4-4.0) gemessen. Mit 0.4 µM wurden nach 2.0-2.25 h die höchsten Acyclovirkonzentrationen im Speichel gefunden. Im Vaginalsekret beträgt die Höchstkonzentration 0.5-1.0 h nach oraler Verabreichung im Durchschnitt 1.9 nmol/g (Abb. 33).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Plasmaspiegel und der Konzentration im Vaginalsekret. In letzterem lagen die Konzentrationen bei 15-170 % der entsprechenden Plasmawerte, durchschnittlich bei 79 %.

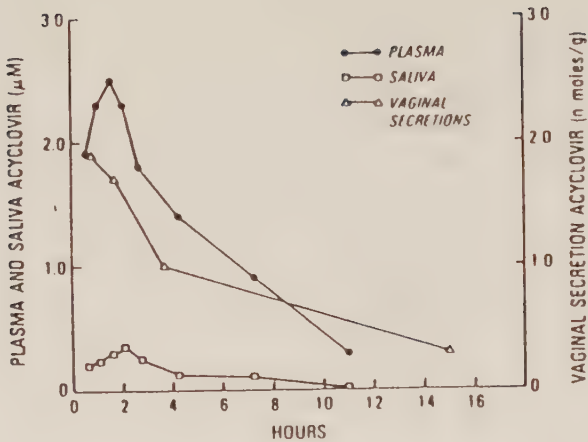


Abb. 33: Durchschnittliche Acyclovir-Konzentrationen von Patientinnen nach einer oralen Dosis von 200 mg Acyclovir (24).

Metabolismus:

Der wichtigste Metabolit von Acyclovir ist 9-Carboxymethoxymethylguanin (CMMG); er macht bis zu 14 % einer applizierten Dosis aus, bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion. Als weiterer Metabolit, der weniger als 0,2 % der applizierten Dosis ausmacht, ist 8-Hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-guanin zu nennen. Tierexperimentelle Ergebnisse deuten darauf hin, daß möglicherweise die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase die Biotransformation von Acyclovir zu CMMG bewirkt (62, 51, 33).

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit liegt (nach intravenöser Infusion von 0,5-15 mg/kg) bei etwa 2-3 h (62), bei uneingeschränkter Nierentätigkeit; intravenös infundiertes, radioaktiv markiertes Acyclovir wird fast vollständig über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2 % erscheinen in den Fäzes und nur Spuren werden über die Lunge ausgeschieden (62, 11, 51).

Acyclovir wird größtenteils in unveränderter Form ausgeschieden. Man findet durchschnittlich 45-79 % einer applizierten Dosis (mit sinkender Creatinin-Clearance weniger) im Urin (62).

Whitley et al. fanden nach Applikation einer Einzeldosis 30-69 %, nach wiederholten Applikationen an einem Tag 38-76 % und nach mehrfacher Applikation an mehreren Tagen 68 ± 14 % der verabreichten Dosis im Urin. Die durchschnittliche renale Clearance von Acyclovir betrug dabei 125 ± 54 , 177 ± 87 bzw. 184 ± 79 ml/min/1.73 m² und lag damit beträchtlich über den entsprechenden Creatinin-Clearance-Werten (57 ± 13 , 62.9 ± 3.3 , 70.2 ± 40.7 ml/min/1.73 m²). Diese Tatsache spricht für eine tubuläre Sekretion von Acyclovir, die neben der glomerulären Filtration die Elimination von Acyclovir erheblich beschleunigt (78, 33). Probenicid (bewirkt Tubulusblockade) senkt die renale Clearance von Acyclovir um etwa ein Drittel (62).

Pharmakokinetik bei Nierenfunktionsstörungen:

Erwartungsgemäß zeigen sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängerte Eliminationshalbwertszeiten und niedrigere Clearance-Werte. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit auf bis zu 19.5 ± 5.85 h verlängert (13-29 h), d. h. bis zu siebenmal länger als beim Gesunden. Gleichzeitig werden Clearance-Werte von 28 ml/min gemessen. Während einer Dialysebehandlung liegt die Halbwertszeit bei 5.73 ± 0.85 h, die Clearance beträgt 82 ml/min (62, 46).

Abb. 34 vergleicht die Konzentrations-Zeit-Kurven nach Applikation einer Einzeldosis von 2.5 mg/kg eines Gesunden mit der eines Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (46).

Beim Nierenkranken muß also entweder die Dosis reduziert oder das Dosierungsintervall verlängert werden, um eine Kumulation von Acyclovir zu vermeiden. Der prozentuale Anteil von CMMG nimmt mit dem Fort-

schreiten der Niereninsuffizienz zu und erreicht, wie Blum et al. in zwei Fällen untersucht haben, Werte von 21 und 44 % bei einer Creatinin-Clearance von 53 und 18 ml/min (62).

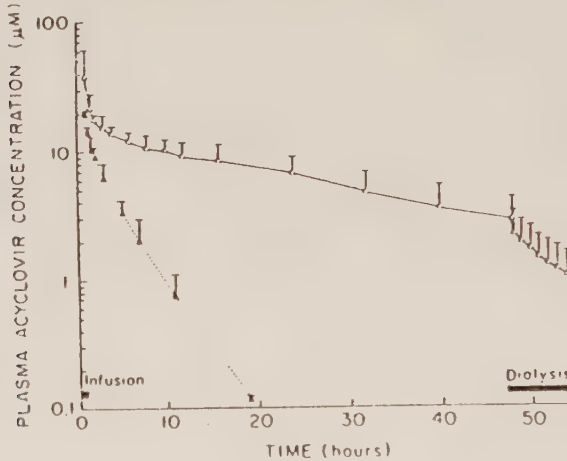


Abb. 34: Vergleich der Konzentrations-Zeit-Kurven von sechs Personen mit hochgradiger Niereninsuffizienz ($\Delta-\Delta$) mit drei Personen mit normaler Nierenfunktion ($\blacktriangle$ $\blacktriangle$) nach einer einmaligen einstündigen Infusion von 2.5 mg/kg Acyclovir (46).

Pharmakokinetik bei Neugeborenen und Kindern:

Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit mit 4.1 ± 1.2 h etwas länger als beim Erwachsenen. Die durchschnittliche Gesamt-Clearance beträgt nur etwa ein Drittel der Clearance, die beim Erwachsenen gemessen wird, nämlich 105 ml/min (Tab. 32).

Age Group	Number of Patients	Cl_{tot} (ml/min/1.73 m ²)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	Vd_{ss} (liters/1.73 m ²)
0-3 months ¹	11	105 ± 42	4.05 ± 1.22	28.8 ± 9.3
3 mo-1 yr ¹	0	—	—	—
1-2 yr	4	325 ± 76	1.86 ± 0.42	31.6 ± 4.2
2-7 yr	5	366 ± 101	2.16 ± 1.08	42.0 ± 13.0
7-12 yr	6	353 ± 142	2.81 ± 1.10	51.2 ± 18.3
12-17 yr	3	263 ± 95	3.58 ± 0.59	53.6 ± 14.6
Overall mean	18	335 ± 109	2.52 ± 1.04	44.7 ± 15.4

Tab. 32: Wichtigste pharmakokinetische Eigenschaften bei Kindern (11).

Dies ist auf die bekannten Änderungen der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter zurückzuführen. Für Kinder nach dem ersten Lebensjahr gelten die gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften wie beim Erwachsenen (11).

IV. DISKUSSION

1. ANTIBIOTIKA

1.1. PENICILLINE

1.1.1. AMPICILLIN

Bei der perioperativen Prophylaxe vorm Kaiserschnitt werden nach Injektion von 1-2 g Ampicillin in über 80 % der Fälle therapeutische Konzentrationen im Nabelvenenblut gefunden. Beim Neugeborenen werden etwa 80 % der mütterlichen Konzentrationen gemessen.

1.1.2. AMDINOCILLIN

1-2 h nach oraler Applikation von Amdinocillin werden die maximalen Plasmakonzentrationen erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erniedrigt und verzögert die Peaks, jedoch bei gleichbleibender AUC. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 1 h (dosisunabhängig). Bei Applikation äquivalenter Dosen wurde nach intravenöser Infusion eine mehr als dreifache AUC ermittelt, im Vergleich zur oralen Applikation. Nach intramuskulärer Injektion werden Peaks erreicht, die denen bei intravenöser Injektion der doppelten Dosis entsprechen, bei gleicher Halbwertszeit.

Amdinocillin wird nur gering an Plasmaproteine gebunden. Hohe Konzentrationen werden in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen. Hohe Spiegel findet man auch in der Galle.

Bei schwangeren Frauen wurden 2-3 h nach Applikation Peaks bei Mutter und Fetus gemessen.

Während des Kaiserschnitts lagen die Konzentrationen im Nabelschnurblut bei 17-41 % der mütterlichen Konzentrationen. Nach oraler Verabreichung von 100 mg fand sich nach 1-3 h kein Amdinocillin in der

Muttermilch.

Bei Neugeborenen ist die Halbwertszeit erwartungsgemäß verlängert.

Amdinocillin wird durch tubuläre Sekretion eliminiert, wobei die Ausscheidung mit steigender Dosis relativ sinkt. Kumulationen werden nur bei erheblichen Nierenfunktionsstörungen beobachtet.

1.1.3. AZLOCILLIN

Toxische und teratogene Wirkungen sind nicht nachweisbar; Azlocillin ist von daher auch in der Schwangerschaft einsetzbar.

Gute Absorption nach intramuskulärer Injektion zeigte sich bei Neugeborenen und wird auch beim Erwachsenen vermutet.

Die Pharmakokinetik von Azlocillin ist dosisabhängig. Steigende Dosen führen zu verlängerten Halbwertszeiten (die durchschnittlich bei 0,9-1,2 h liegen), ebenso multiple Dosierung.

Nach intravenöser Bolusinjektion nehmen mit steigender Dosis Plasmakonzentration und AUC überproportional zu.

Die Serumproteinbindung liegt bei 30-46 % und nimmt mit steigender Dosis ab. Azlocillin kann in der peripheren Lymphe, im Bronchialsekret, im Knochen und - in hohen Konzentrationen - auch in der Galle gemessen werden (teilweise beträchtlich über dem Serumspiegel).

Metabolismus und Elimination sind begrenzt. Chemische Instabilität, Enzyme und Darmbakterien sind am Abbau von Azlocillin beteiligt.

Bei Nierenfunktionsstörung verlängert sich die Halbwertszeit auf das Fünf- bis Sechsfache und sinkt bei Dialyse auf etwa das Zweifache.

Azlocillin, das kurz vor der Geburt den werdenden Müttern injiziert worden war, konnte im Nabelschnurblut, in der Plazenta, im Fruchtwasser und im kindlichen Urin in unterschiedlichen Konzentrationen

nachgewiesen werden. Im Nabelschnurblut erscheint und verschwindet es parallel zum mütterlichen Blut, während im Fruchtwasser und in der Plazenta die Konzentrationen noch länger ansteigen. Meist werden therapeutische Konzentrationen erreicht, sowohl im Gehirn als auch in allen anderen fetalen Geweben. Gravide und nichtgravide Frauen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Halbwertszeit. Maximale Konzentrationen im peripheren Kompartiment werden bei Graviden früher erreicht und liegen etwas höher als bei Nichtgraviden, was auf die verminderte renale Clearance in der Spätschwangerschaft zurückzuführen ist.

1.2. CEPHALOSPORINE

Es wurden vor allem die sog. "third-generation"-Cephalosporine untersucht.

Sie werden alle parenteral verabreicht, da sie nach oraler Applikation nicht absorbiert werden.

In ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden sie sich untereinander teilweise sehr beträchtlich. So schwanken die Proteinbindung von 5 % bei Ceftazidim bis zu 96 % bei Ceftriaxon, die Halbwertszeit von 0.9 h bei Cefmenoxim und Cefotaxim bis zu 7.0 h bei Ceftriaxon, und die renale Clearance von 7 ml/min bei Ceftriaxon bis zu 170 ml/min bei Cefmenoxim und Cefotaxim.

1.2.1. CEFMENOXIM

Die Proteinbindung von Cefmenoxim liegt konzentrationsunabhängig (gemessener Bereich: 6.25-100 µg/ml) bei 43.6 % bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Im Gegensatz dazu wurden Werte von 78-84 % beim Gesunden gemessen.

Die Halbwertszeit beträgt in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance 0.8-2.9 h.

Im 24-Stunden-Urin findet man 76.9 % der Tagesdosis, die durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird.

Nach intravenöser Injektion von 0.5-2 g Cefmenoxim ändert sich die AUC proportional mit der Dosis. 1-2 h nach intravenöser Bolusinjektion von 7 g Cefmenoxim wurden in einer Untersuchung maximale Serumspiegel von 23.4 mg/l gemessen. Gleichzeitig fand man im Myometrium, Endometrium und in den Tuben Werte von 7.6 mg/l, 4.9 mg/l und 8.2 mg/l. Nach 4 h waren keine Gewebespiegel und nurmehr geringe Plasmakonzentrationen nachweisbar.

Cefmenoxim, das kurz vor dem Kaiserschnitt injiziert worden war, konnte 0.5-4 h nach Injektion im mütterlichen Blut, im Fruchtwasser und im fetalen Nabelschnurblut nachgewiesen werden, wobei die Maximalwerte im Fruchtwasser und Nabelschnurblut etwa 3 h nach Injektion erreicht waren (im Gegensatz zum mütterlichen Blut, wo sie schon nach 0.5 h zu messen waren). Die Konzentrations-Zeit-Kurven von Nabelschnurblut und Fruchtwasser verliefen in etwa parallel. Ein hoher Prozentsatz von Cefmenoxim hat also die Plazenta passiert und im mütterlichen Blut und Gewebe, im fetalen Gewebe, sowie im Fruchtwasser ausreichende Konzentrationen erreicht. 12 h nach intravenöser Injektion von Cefmenoxim an die Mütter wurden in der Muttermilch Konzentrationen gemessen, die etwa dem 1.75-fachen Serumspiegel entsprechen. Im weiteren Verlauf der Therapie näherten sich die Werte von Serum und Muttermilch auf fast dieselben Konzentrationen.

1.2.2. CEFTAZIDIM

Plasmapeaks und AUC steigen linear mit der Dosis an. Multiple Dosierung von 2 g Cefprozidim alle 8-12 h zeigt bei Versuchspersonen keine Anzeichen von Kumulation.

Die Serumhalbwertszeiten liegen durchschnittlich

bei 1.68-1.8 h nach intravenöser Bolusinjektion und zwischen 1.83 und 2.04 h nach intramuskulärer Injektion.

Ceftazidim wird nur zu 5-10 % proteingebunden; im Extrazellularraum, in den es leicht gelangt, werden Werte von etwa 50 % der Serumwerte erreicht; die Maxima werden im Durchschnitt 1-2 h nach Applikation erreicht. 4 h nach Applikation findet man die Höchstwerte in der Galle.

1-2 h nach intravenöser Injektion von 2 g Cefmenoxim wurden in einer Untersuchung maximale Serum- und Gewebespiegel gemessen, nämlich 52.9 mg/l im Serum, 18.9 mg/l im Myometrium, 18.7 mg/l im Endometrium, 18.8 mg/l in den Tuben (entsprechend 43,34,40 % der Serumwerte). Eine andere Studie zeigte, daß die Höchstwerte in den verschiedenen uterinen Geweben 11-26 min nach intravenöser Injektion erreicht waren.

Ceftazidim wird ferner auch in der Muttermilch nachgewiesen.

Ceftazidim wird vorwiegend im Urin ausgeschieden. 66-94 % einer einmaligen intravenösen Dosis finden sich innerhalb von 24 h im Urin. Die Ausscheidung erfolgt primär über glomeruläre Filtration (Ceftazidim-Clearance liegt bei 50-100 % der Creatinin-Clearance). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1.8 h und steigt bei Niereninsuffizienz bis über 14 h an, bei entsprechender Zunahme der AUC. Zwischen der 19. und 21. Schwangerschaftswoche wurden um 50 % niedrigere Plasmakonzentrationen gemessen als bei nicht schwangeren Frauen.

Neugeborene und Babies unter zwei Monaten weisen Halbwertszeiten von durchschnittlich 4.18 h auf.

1.2.3. CEFOXITIN

Nach einer einmaligen intravenösen Injektion von 15 mg/kg wurden nach ca. 20 min maximale Gewebespiegel von 30 µg/mg erreicht. Nach 200 min war Ce-

foxitin nicht mehr nachweisbar.

Die Cefoxitinkonzentrationen im Serum, Endometrium, Myometrium, in den Tuben und Ovarien fallen bei halblogarithmischer Auftragung linear ab. Im Myometrium Schwangerer liegt der Quotient aus Gewebe- und Serumwert mit 32.7 % etwas niedriger als im Myometrium Nichtschwangerer.

Die Halbwertszeit liegt bei 45.3 min.

1.2.4. CEFOTETAN

Nach einer einmaligen intravenösen Applikation von Cefotetan nehmen die Konzentrationen fast linear mit der Dosis zu, ebenso nach intramuskulärer Injektion (Maximalwerte nach 80-180 min). Durchschnittliche Steady state-Konzentrationen wurden 12 h nach Anlegen einer Dauerinfusion beim Gesunden erreicht. Cefotetan verteilt sich zu gleichen Teilen auf zentrales und peripheres Kompartiment.

Die Proteinbindung liegt bei 78-91 %.

In vielen Geweben werden therapeutische Konzentrationen erreicht, in der Galle beträgt sie durchschnittlich das 21-fache des Serumspiegels.

1-2 h nach intravenöser Injektion von Cefotetan werden im Myometrium und Endometrium Maximalwerte gemessen. Sie betragen 43 bzw. 45 % der entsprechenden Serumwerte. In den Tuben werden sehr viel höhere Werte gemessen.

Cefotetan wird nach intramuskulärer und intravenöser Injektion auch in der Muttermilch nachgewiesen. Die Ausscheidung von Cefotetan erfolgt größtenteils im Urin, vorwiegend in den ersten 3 h nach Injektion. Die Halbwertszeit beträgt nach intravenöser Injektion 3.0-3.2 h bei intakter Nierenfunktion und ist bei Kindern verkürzt und bei Neugeborenen verlängert.

Über die Galle werden beim Gesunden etwa 12 % der intravenös applizierten Dosis ausgeschieden.

1.2.5. CEFONICID

1 h nach intramuskulärer Injektion von 1 g Cefonicid wurden im Knochen 6.2 %, im Uterus 43.4 %, in der Gallenblase 19.4 %, in der Galle 8 %, im Wundsekret 47 % und in der Muttermilch 0.2 % gemessen. Ob die Konzentrationen in der Muttermilch nach 1 h noch weiter steigen, wurde nicht untersucht.

1.2.6. MOXALACTAM

Moxalactam wird nach oraler Applikation schlecht absorbiert.

Bei einmaliger intravenöser Injektion nehmen die Plasmakonzentrationen linear mit der Dosis zu. Die Proteinbindung von Moxalactam liegt bei 53 %. In vielen Geweben erreicht Moxalactam beträchtliche Konzentrationen. Es dringt in den Hirnliquor ein, wird in der Galle gemessen. Therapeutische Konzentrationen werden im weiblichen Genitale etwa 1 h nach intravenöser Applikation erreicht. Höchstkonzentrationen wurden im Fruchtwasser 10.5 h nach intravenöser Injektion gemessen, im Nabelschnurserum schon nach 3 h. In der Muttermilch wurde es ebenfalls nachgewiesen.

Moxalactam wird größtenteils im Urin ausgeschieden, vorwiegend durch glomeruläre Filtration. Dosisunabhängig erscheinen nach 8 h 77.4 % und nach 24 h 90-100 % im Urin. Daneben wird es noch über die Galle ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1.9-2.7 h nach intravenöser, bei 1.9-2.1 h bei intramuskulärer Injektion und ist bei Niereninsuffizienz und bei Kindern verlängert.

1.2.7. CEPHALOTHIN

1.5-2.5 h nach Applikation von 3 g Cephalothin wurden in Endometrium, Myometrium, Ovar, in den Tuben

und in der Cervix Konzentrationen gemessen, die zum Teil wesentlich über den korrespondierenden Serumwerten lagen. Nach 3-4 h wurden entweder sehr niedrige oder überhaupt keine Konzentrationen mehr gemessen.

1.2.8. SULBACTAM

Sulbactam selbst wirkt kaum antibakteriell, sondern nur in Kombination mit anderen Betalactam-Antibiotika.

Das Verteilungsvolumen von Sulbactam liegt bei 19-28 l.

Die Halbwertszeit beträgt etwa 1 h. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch tubuläre Sekretion. Die renale Clearance liegt nach Infusion von 125-1000 mg dosisunabhängig bei ca. 204 ml/min.

In Kombination mit Betalactam-Antibiotika zeigen sich keine wesentlichen Veränderungen der Pharmakokinetik. Sulbactam wurde auch in der Muttermilch nachgewiesen, in der man Maximalkonzentrationen 2-4 h nach Applikation gemessen hatte.

1.3. TETRAZYKLINE

1.3.1. DOXYCYCLIN

Mit 82 % liegt die Proteinbindung von Doxycyclin relativ hoch. Durch die fünf- bis zehnfach höhere Lipophilie im Vergleich zu herkömmlichen Tetrazyklinen werden mit niedrigeren Dosen höhere Gewebskonzentrationen erreicht.

Doxycyclin wird nach oraler Applikation schnell und fast vollständig (auch im Gegensatz zu den übrigen Tetrazyklinen) im oberen Gastrointestinaltrakt (v.a. Duodenum) absorbiert, mit einer Absorptionshalbwertszeit von 50 min. Serumhöchstwerte werden nach 2 h gemessen. Therapeutische Konzentrationen werden nach einer einmaligen Dosis von 100 mg für über 34 h aufrechterhalten.

Die Serumspiegel von Doxycyclin sind nach oraler und intravenöser Applikation identisch. Nahrungsaufnahme mit anschließender Einnahme von Doxycyclin wirkt sich kaum auf die Absorption aus - verringerte Absorption findet man bei gleichzeitiger Einnahme eines Antazidums.

Doxycyclin verteilt sich gut in den verschiedenen Geweben. In der Lunge und Gallenblase liegen die Konzentrationen über dem Serumspiegel. Es dringt auch ins Gehirn ein.

Im Endometrium wurden wesentlich höhere Werte als im Myometrium gemessen (pH-bedingt? Lipidlöslichkeit?), sie liegen meist auch über den zugehörigen Serumspiegeln.

Die Muttermilch enthielt 40-70 % der entsprechenden Serumwerte. Geringe Konzentrationen wurden auch im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser gefunden.

40-45 % der applizierten Dosis erscheinen innerhalb von 72 h im Urin. Die renale Clearance steigt bei alkalischem Urin. Sie liegt normalerweise bei 19-23 % der glomerulären Filtration.

In der Galle werden die 15-fachen Serumwerte erreicht. In den Fäzes findet man in den ersten 72 h nach oraler Applikation etwa 4.9 %, nach beidseitiger Nephrektomie 78 % (vermutlich anderer Ausscheidungsmechanismus). Niereninsuffizienz wirkt sich nur unwesentlich auf die Halbwertszeit aus, die normalerweise 20.8 h beträgt. Antazida, Ca-, Mg- oder Al-Ionen verkürzen die Serumhalbwertszeit (intestinale Reabsorption?), ebenso wie Antikonvulsiva und Barbiturate.

1.4. LINCOSAMIDE

1.4.1. CLINDAMYCIN

Clindamycin wird sowohl enteral als auch parenteral verabreicht. Maximale Serumwerte werden 2.8-3.5 h nach oraler Applikation gemessen, sowie 2-3 h nach intramuskulärer Injektion.

In verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten wer-

den teilweise sehr hohe Konzentrationen gemessen. Clindamycin dringt gut in den Knochen ein; im Hirnliquor wird es nicht nachgewiesen.

Im Endometrium, Myometrium, in der Cervix und in den Tuben werden ausreichende Spiegel erreicht. Im Endometrium wurden in den meisten Fällen höhere, teils erheblich höhere Werte als in den übrigen Proben gemessen, die teilweise über dem Serumspiegel liegen. Die biologische Halbwertszeit beträgt nach oraler Applikation 2.4 h bei Erwachsenen, 1.8 h bei Kindern, 3.3 h bei Schwangeren, 4.5 h bei älteren Menschen und wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich verändert. Nach intramuskulärer Injektion liegt sie bei 1.5-2 h.

Clindamycin wird nur zu 6.4 % renal ausgeschieden. Fast 95 % werden verstoffwechselt oder auf andere Weise ausgeschieden.

1.5. WEITERE ANTIBIOTIKA

1.5.1. VANCOMYCIN

Nach oraler Applikation wird Vancomycin kaum aus dem Gastroduodenaltrakt absorbiert - im Darm werden jedoch ausreichende Konzentrationen zur Behandlung einer bakteriellen Diarrhoe gefunden.

Nach intravenöser Injektion steigen die Konzentrationen linear mit der Dosis an.

Die Proteinbindung von Vancomycin ist bei Konzentrationen von 10-100 µg/ml konzentrationsunabhängig und beträgt ca. 55 %.

Vancomycin dringt bei Meningitis in den Hirnliquor ein. Es konzentriert sich nicht in der Galle. In Pleuraflüssigkeit, Gelenkflüssigkeit und Aszites dringt es in ausreichenden Mengen ein; über Konzentrationen in Knochen, Niere, Leber und Lunge liegen noch keine veröffentlichten Daten vor.

Bisher liegen noch keine Aussagen vor, ob und inwieweit Vancomycin die Plazenta passiert und in Fetal-

serum, Fruchtwasser und Muttermilch eindringt. Im Tierversuch wurden nach 6 h 61 % (fetales Plasma) bzw. über 100 % (Fruchtwasser) der mütterlichen Serumwerte gemessen, und auch in der Milch wurden beträchtliche Werte ermittelt.

Die Halbwertszeit von Vancomycin liegt bei 6 h und unterliegt starken Schwankungen, wobei die Gesamt-Clearance relativ konstant ist. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie in aktiver Form über die Niere (glomeruläre Filtration). Möglicherweise wird ein geringer Teil über die Leber eliminiert.

Bei Niereninsuffizienz verlängert sich die Elimination entsprechend.

2. ANTIMYKOTIKA

2.1. IMIDAZOL-DERIVATE

2.1.1. MICONAZOL

Nach Applikation einer entsprechenden Creme oder eines Vaginalzäpfchens wurden nur Spuren im Vollblut gemessen, und nur 1.03 % (Creme) bzw. 0.85 % (Vaginalzäpfchen) der Dosis fanden sich in Urin und Fäzes.

2.1.2. KETOCONAZOL

Ketoconazol wirkt gegen viele Hefen und Dermatophyten.

Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 76 % (erhöht bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, erniedrigt bei Subazidität). Maximale Serumspiegel werden nach 1-3 h erreicht.

Ketoconazol verteilt sich hauptsächlich im Extrazellularraum, ist kaum liquorgängig (nur bei Meningitis). Im Speichel werden ausreichende Konzentrationen gemessen. Es vermag die Plazenta zu passieren, allerdings sind die Konzentrationen im fetalen Plas-

ma niedriger als in der Plazenta. Wegen nachgewiesener teratogener Wirkungen nach hohen Dosen ist es in der Schwangerschaft kontraindiziert und darf nur nach strenger Indikationsstellung und mit Vorsicht angewandt werden. Ketoconazol ist auch in der Muttermilch nachweisbar; demnach dürfen Mütter während einer Ketoconazol-Therapie nicht stillen.

Die Eliminationshalbwertszeit von Ketoconazol ist dosisabhängig und liegt bei etwa 2-3 h. Es wird hauptsächlich über die Galle in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden. Niereninsuffizienz hat hier keinen Einfluß.

2.1.3. TIOCONAZOL

Tioconazol ist wirksam gegen Hefen, Dermatophyten, Chlamydien, Trichomonaden, und wird zur Therapie der Soorokolpitis und von Pilzinfektionen der Haut eingesetzt.

Nach Applikation einer 2 %-igen Creme oder einer 28 %-igen Nagelpilztinktur wurde nur eine geringe Absorption über die Haut gemessen, ebenso nach Anwendung einer Vaginalcreme. Serumpeaks werden etwa 12 h nach Applikation erreicht. Im Vaginalsekret wurden nach Applikation einer Vaginalcreme erheblich höhere Konzentrationen erreicht als im Plasma.

2.1.4. BUTOCONAZOL

Es wirkt vor allem gegen *Candida albicans*.

Nach einmaliger Applikation einer Vaginalcreme wurden nur sehr geringe, vernachlässigbare Mengen und nur sehr langsam absorbiert, sie verschwanden mit einer Halbwertszeit von 21-24 h und wurden zu gleichen Teilen über Urin und Fäzes ausgeschieden.

3. ANTIPROTOZOENMITTEL

3.1. TINIDAZOL

Tinidazol wird in enteraler und parenteraler Form bei Infektionen mit Bakterien und Protozoen eingesetzt.

0.5-2 h nach oraler Applikation werden die Serumhöchstwerte erreicht. Tinidazol wird dabei fast vollständig absorbiert. Es wurde eine weite Verteilung gefunden; in keinem Gewebe lagen die Spiegel wesentlich über den Serumspiegeln. Im Speichel wurden ähnliche Werte wie im Serum gemessen, im Genitalbereich 50-100 % der Serumspiegel.

Tinidazol wird auch in die Muttermilch sezerniert (hier findet man ca. 1.6-fach höhere Konzentrationen als im Serum).

Zwei Drittel der applizierten Dosis werden über die Nieren ausgeschieden - die Hälfte davon in unveränderter Form. Die renale Clearance von Tinidazol macht mit 12 ml/min etwa ein Viertel der gesamten Plasma-Clearance aus.

Niereninsuffizienz wirkt sich nicht wesentlich auf die Pharmakokinetik aus und braucht bei der Dostierung nicht berücksichtigt zu werden.

3.2. METRONIDAZOL

Die Wirkung von Metronidazol erstreckt sich auf Trichomonaden, Amöben und Giardia, es wird auch mit Erfolg bei der Behandlung einer unspezifischen Vaginitis eingesetzt.

Nach oraler Applikation wird Metronidazol fast vollständig absorbiert. Peaks werden nach 0.5-3 h erreicht.

Die Plasmaproteinbindung liegt unter 20 %. In allen Geweben und Körperflüssigkeiten (außer Urin und Fäzes) wurden ähnliche Werte wie im Serum gemessen, die nach Applikation von 500 mg alle 8 h im thera-

peutischen Bereich lagen (nachgewiesen auch im Myometrium, in den Tuben, im Fruchtwasser, im Nabelschnurblut, in der Plazenta, im fetalen Gewebe und in der Muttermilch).

Metronidazol wird mit einer Halbwertszeit von 6-12 h vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.

Bei Schwangeren wurden geringfügig höhere Serumspiegel gemessen als bei Nichtschwangeren.

Metronidazol passiert die Plazenta und kann im fetalen Gewebe, Nabelschnurblut und Fruchtwasser in hohen Dosen nachgewiesen werden und sollte wegen seiner embryotoxischen und teratogenen Wirkung im Tierversuch vor allem im zweiten und dritten Trimenon, ebenso in der Stillzeit, vermieden werden.

Bei der perioperativen Kurzprophylaxe beim Kaiserschnitt zeigte sich, daß Metronidazol sehr schnell auf das Kind übertritt und während der Geburt (20-69 min nach Infusion) die Konzentrationen im Nabelarterien- und -venenblut nur gering unter den mütterlichen lagen. Hinzu kommt eine beim Neugeborenen erheblich längere Halbwertszeit.

4. ANTIVIRALE SUBSTANZEN

4.1. ACYCLOVIR

Acyclovir wirkt vor allem gegen Herpes simplex- und Varizellenviren.

Nach oraler Verabreichung liegt die Bioverfügbarkeit bei 15-30 % (unabhängig von Nahrungsaufnahme); die höchsten Serumwerte mißt man nach 1.5-2.5 h, bei einer Halbwertszeit von 2.9 h.

Die Absorption von Acyclovir scheint dosisabhängig zu sein (einmalige Dosen von 200 bzw. 600 mg unterscheiden sich nur sehr gering in ihren Plasmahöchstwerten; eine Gabe von 3 x 200 mg führt jedoch zu einer 3.2-fach höheren AUC als eine Einzeldosis von 600 mg.

Intravenöse Infusionen von Acyclovir dagegen zeigen eine dosisunabhängige Pharmakokinetik. Nach intrave-

nöser Infusion von Acyclovir liegt die Eliminationshalbwertszeit bei 2-3 h.

Nach dermalen Applikation wird Acyclovir nur durch die verletzte und geschädigte Haut absorbiert und ist somit systemisch praktisch unwirksam.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 9-22 %. Die gemessenen Gewebkonzentrationen entsprechen in etwa den jeweiligen Plasmaspiegeln, mit Ausnahme der Nieren (zehnfach höher als Plasmaspiegel), der Leber (1.31-facher Plasmaspiegel) und des Gehirns (10-30 % des Plasmaspiegels im Tierversuch). In den Herpes-Bläschen wurden Konzentrationen analog den Plasmawerten gemessen. 13 % der Plasmakonzentration wurde im Speichel nachgewiesen.

Zwischen Plasmaspiegel und Vaginalsekret zeigte sich keine signifikante Korrelation (im Vaginalsekret fand man 15-170 % der entsprechenden Plasmawerte).

Acyclovir und seine Metaboliten werden vornehmlich über die Nieren ausgeschieden (nur 2 % in den Fäzes, nur Spuren über die Lungen). Nach intravenöser Infusion beträgt der Anteil an unverändertem Acyclovir 45-79 %, nach oraler Applikation 30-76 % (höhere Werte nach mehrfacher Applikation). Acyclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert.

Bei Nierenfunktionsstörung verlängert sich die Halbwertszeit, sodaß entweder die Dosis reduziert oder das Dosierungsintervall verlängert werden muß.

Gleichzeitig verringert sich der Anteil an unverändert eliminiertem Acyclovir.

Beim Neugeborenen ist die Halbwertszeit mit 4.1 h ebenfalls etwas länger als beim Erwachsenen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Pharmakokinetik von Antibiotika hängt überwiegend von den physikalischen und physiologischen Eigenschaften des Pharmakons ab. In der Schwangerschaft finden teils physiologische Veränderungen statt, die zu berücksichtigen sind.

Penicilline können in der Schwangerschaft eingesetzt werden; toxische und teratogene Wirkungen wurden nicht nachgewiesen. Nach Gabe von Penicillinen (Ampicillin, Azlocillin) werden in den meisten Fällen therapeutische Konzentrationen beim Fetus oder Neugeborenen gemessen. In der Muttermilch wurde in den vorliegenden Berichten kein Penicillin nachgewiesen.

Cephalosporine werden grundsätzlich parenteral verabreicht. Ihre Plasmaproteinbindung variiert zwischen 5 und 96 %. Therapeutische Konzentrationen werden im weiblichen Genitale rasch erreicht; Maxima werden hier durchschnittlich nach 1-2.5 h gemessen. Im Nabelschnurblut und fetalen Gewebe werden die Höchstkonzentrationen etwas später erreicht. Die Konzentrationen im Myometrium, Endometrium, Ovar und in den Tuben betragen in Abhängigkeit vom Pharmakon 32-45 % der entsprechenden Serumspiegel, doch werden auch, beispielsweise bei Cephalothin, im Uterus Konzentrationen gemessen, die über den zugehörigen Serumspiegeln liegen. Teilweise sind die Konzentrationen im Uterus während der Schwangerschaft verlängert.

Cephalosporine werden regelmäßig in der Muttermilch gemessen, wo sie gelegentlich (Cefmenoxim) höher konzentriert sind als im Blut.

Doxycyclin wird schnell absorbiert und therapeutische Konzentrationen lange aufrechterhalten. Im Endometrium werden höhere Werte als im Myometrium und (meist auch) im Serum gemessen. Geringe Konzentrationen findet man im Nabelschnurblut. 40-70 % der Serumwerte werden in der Muttermilch erreicht. Im Endometrium, Myometrium, in der Cervix und im Ovar werden ausrei-

chende Konzentrationen erreicht; im Endometrium wurden teils erheblich höhere Werte gemessen als in den übrigen Proben (teils höher als Serumwerte).

Über Vancomycin liegen bisher noch keine Aussagen vor, ob und inwieweit es die Plazenta passiert und in Fetalserum, Fruchtwasser und Muttermilch eindringt.

Antimykotika vermögen nach enteraler Applikation die Plazenta zu passieren, wenngleich die Konzentrationen im fetalen Gewebe niedriger sind als in der Plazenta (z. B. Ketoconazol). Wegen nachgewiesener teratogener Wirkungen nach hohen Dosen sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert, ebenso während der Stillzeit (Nachweis in der Muttermilch).

Nach Applikation einer Creme wurde nur eine sehr geringe Absorption über die Haut gemessen. Im Vaginalsekret werden nach Applikation einer Vaginalcreme erheblich höhere Konzentrationen erreicht als im Plasma.

Metronidazol führt in allen Geweben und Körperflüssigkeiten zu ähnlichen Konzentrationen wie im Serum. Es passiert die Plazenta und kann im fetalen Gewebe, Nabelschnurblut und Fruchtwasser nachgewiesen werden und sollte wegen seiner embryotoxischen und teratogenen Wirkung im Tierversuch in der Schwangerschaft und Stillzeit gemieden werden.

Acyclovir ist nach dermalen Applikation systemisch praktisch unwirksam. Nach oraler Gabe wird es in den Herpesbläschen in Konzentrationen analog den Plasmakonzentrationen nachgewiesen. Zwischen Vaginalsekret und Plasma zeigte sich keine signifikante Korrelation.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams, L.S.; Weintraub, H.S.(1983): Disposition of radioactivity following intravaginal administration of ³H-miconazole nitrate. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1983, 147 (8): 970-1
2. Adam, H. K.; Houghton, H.L.; Yates, R. A.; Young, J.; Donelly; R. J. (1983): Pharmacokinetics and tolerance of a 24-h infusion of cefotetan disodium (with and without loading dose) in normal Caucasian volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11 (Suppl A); 193-9
3. Adamkin, D.H.; Marshall, E.; Weiner, L. B. (1984): The placental transfer of ampicillin. *Am. J. Perinatol.*, 1 (4) 310-1, 1984 Jul
4. Amon, I.; Amon, K.; Franke, G.; Mohr, C. (1981): Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant women *Chemotherapy* 1981, 27: 73-9
5. Amon, I.; Amon, K.; Zschesche, M. (1983): Pharmacokinetik von Metronidazol während der perioperativen Kurzprophylaxe beim Kaiserschnitt. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1983, 95 (16): 562-5
6. Baines, E. J.; Mc Fadzean, J. A. (1981): The action of metronidazole on anaerobic bacilli and similiar organisms. *Adv. Pharmacol. Chemother.* 1981, 18: 223-72
7. Bawdon, R.E.; Cunningham, F. G.; Quirk, J. G.; Roark, M. L. (1982): Maternal and fetal pharmacokinetics of moxalactam given intrapartum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 144 (5): 546-50
8. Bergan, T. (1983): Review of the pharmacokinetics and dose dependency of azlocillin in normal subjects and patients with renal insufficiency. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11, Suppl B, 101-14
9. Bergogne- Bérézin, E.; Bryskier, A.; Ravina, J. H., Vernant, D. (1985): Placental transfer of cefmenoxime in late pregnancy. *Chemotherapy* 1985, 31, 1-5
10. Blanco, J. D.; Jorgensen, J. H.; Castaneda, Y. S.; Crawford, S. A. (1983): Ceftazidime levels in human breast milk. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983, 23 (3): 479-80
11. Blum, M. R.; Liao, S.H.T.; de Miranda, P.: Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am. J. Med., Acyclovir symposium*
12. Brass, C.; Galgiani, J. N.; Blaschke, T. F.; Defelice, R.; O'reilly, R. A.; Stevens, D. A. (1982): Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982, 21 (1): 151-8
13. Bridgen, D.; Fowle, A.; Rosling, A. (1980): Acyclovir, a new antiherpetic drug; in Collier L. H. and

Oxford J. (Eds): *Developments in Antiviral Therapy*: 53-62, Academic Press, London 1980

14. Carmine, A. A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Roman-kiewicz, J. A.; Speight, T. M.; Avery, G. S. (1983): Moxalactam (Latamoxef). A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1983, 26 (4): 279-333
15. Chow, A. W.; Jewesson, P. J. (1985): Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy, *Ref.: Infect. Dis.*, 7 (3) 287-313, 1985 May-Jun
16. McCracken, G. H.; Schaad, J. and U. B. (1982): Pharmacokinetics of moxalactam in neonates and young infants. *Rev. Infect. Dis.* 1982, 4 (Suppl): S595-6
17. Clissold, S. P.; Heel, R. C. (1986): Tioconazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses. *Drugs* 1986, 31: 29-51
18. Cunha, B. A.; Sibley, C. M.; Ristuccia, A. M. (1982): Doxycycline. *Ther. Drug. Monit.* 1982, 4 (2): 115-34
19. Daneshmend, T. K.; Warnock, D. W.; Turner, A.; Roberts, C. J. C. (1981): Pharmacokinetics of ketoconazole in normal subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981, 8: 299-304
20. Daschner, F. D.; Petersen, E. E.; Frank, U. (1984): Penetration of cefmenoxime into serum, gynecologic tissues, and heart valves. *Am. J. Med.* 1984, 77 (Suppl 2A): 4-6
21. Daschner, F. D.; Petersen, E. E.; Just, H. M.; Hillemanns, H. G. (1983): Penetration of ceftazidime into serum, myometrium, endometrium, salpinges, and subcutaneous tissue. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12 (Suppl A): 247-9
22. Delgado, F. A.; Stout, R. L.; Whelton, A. (1983): Pharmacokinetics of azlocillin in normal renal function: single and repetitive dosing studies. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11, Suppl B, 79-88
23. Droege Mueller, W.; Adamson, D. G.; Brown, D.; Cibley, L.; Fleury, F.; LePage, M. E.; Henzl, M. R. (1984) (1984): Three-Day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis. *Obstet. Gynecol.* 1984, 64 (4): 530-4
24. van Dyke, R. B.; Connor, J. D.; Wyborny, C.; Hintz, M.; Keeney, R. E.: Pharmacokinetics of orally administered acyclovir in patients with herpes genitalis. *Am. J. Med.*, Acyclovir Symposium
25. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W. (1975): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich 1975
26. Foulds, G.; Stankewich, J. P.; Marshall, D. C.; O'Brien M. M.; Hayes, S. L.; Weidler, D. J.; Mahon, F. G. (1983): Pharmacokinetics of sulbactam in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983, 23 (5): 692-9

27. Foulds, G.; Miller, R. D.; Knirsch, A. K.; Thrupp, L. D. (1985): Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985, 38 (6): 692-6
28. Fourtillan, J. B.; Bryskier, A.; Mignot, A.; Borsas, F.; Humbert, G. (1984): Pharmacokinetic study of cefmenoxime (SCE 1365-CMX) in healthy adults. *Am. J. Med.* 1984, 77 (Suppl 6 A): 28-31
29. French, M. A.; Quintiliani, R.; Nightingale, C. H.; Russo, J. N. (1983): Serum and tissue concentrations of cefoxitin and cefamandole in women undergoing hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1983, 61 (1): 42-7
30. Gambertoglio, J. G.; Barriere, S. L.; Lin, E. T.; Conte, J. E. (1983): Amdinocillin pharmacokinetics. *Am. J. Med.* 1983, 75 Suppl 2 A): 54-9
31. Garaud, J. J.; Regnier, B.; Inglebert, F.; Faurisson, F.; Bauchet, J.; Vachon, F. (1984): Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984, 14 (Suppl D): 53-7
32. Gentry, L. O. (1985): Antimicrobial activity, pharmacokinetics, therapeutic indications and adverse reactions of ceftazidime. *Pharmacotherapy* 1985, 5 (5): 254-67
33. Gnann, J. W.; Barton, N. H.; Whitley, R. J. (1983): Acyclovir: mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications. *Pharmacotherapy* 1983, 3 (5): 275-83
34. Guibert, J.; Kitzis, M. D.; Yvelin, C.; Acar, J. F. (1983): Pharmacokinetics of single intravenous and intramuscular doses of cefotetan in normal human volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11 (Suppl A): 201-6
35. Harding, S. M. (1985): Pharmacokinetics of the third-generation cephalosporins. *Am. J. Med.* 1984, 77 (Suppl 6 A): 28-31
36. Heilmann, L.; Tauber, P. F. (1984): Kurzzeitprophylaxe mit Cefoxitin beim Kaiserschnitt. *Geburts-hilfe Frauenheilkd.* 1984, 44 (12): 792-5
37. Höffler, D.; Koeppe, P.; Williams, K. J. (1983): The pharmacokinetics of ceftazidime in normal and impaired renal function. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12 (Suppl A): 241-5
38. Houang, E. T.; Lawrence, A. G. (1985): Systemic absorption and persistence of tioconazole in vaginal fluid after insertion of a single 300-mg tioconazole ovule. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985 27 (6): 964-5
39. Johnson, S. R.; Petzold, C. R.; Galask, R. P. (1985): Clindamycin levels in reproductive tissues. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1985, 8 (2): 67-70

40. Just, H. M.; Petersen, E. E.; Bassler, M.; Frank U.; Daschner, F. D. (1984): Penetration of cefotetan into serum, myometrium, endometrium, and salpinges. *Chemotherapy* 1984, 30: 305-7
41. Kafetzis, D. A.; Brater, D. C.; Fanourgakis, J. E. (1983): Materno-fetal transfer of azlocillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12, 157-62
42. Kaplan, E. L. (1984): Vancomycin in infants and children: a review of pharmacology and indications for therapy and prophylaxis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984, 14 (Suppl D): 59-66
43. Krogstad, D. J.; Moellering, R. C.; Greenblatt, D. J. (1980): Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *J. Clin. Pharmacol.* 1980, 197-201
44. Kummerle, H. P.; Hitzenger, G.; Spitz, K.H. (1984): *Klinische Pharmakologie. Grundlagen, Methoden, Pharmakotherapie.* Ecomed 1984
45. Kummerle, H. P.; Brendel, K. (1984): *Clinical pharmacology in pregnancy.* Thieme-Verlag New York 1984
46. Laskin, O. L.; Longstreth, J. A.; Whelton, A.; Krasny, H. C.; Keeny, R. E.; Rocco, L.; Lietman, P. S.: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J. Med., Acyclovir Symposium*
47. Leigh, D. A. (1981): Antibacterial activity and pharmacokinetics of clindamycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981, 7 (Suppl A): 3-9
48. Lou, M. A.; Wu, Y. H.; Jacob, L. S.; Pitkin, D. H. (1984): Penetration of cefonicid into human breast milk and various body fluids and tissues. *Rev. Infect. Dis.* 1984, 6 (Suppl 4): S816-20
49. Meyers, B. R.; Jacobsen, J.; Masci, J.; Srulovitch, E.; Hirschman, S. Z. (1983): Pharmacokinetics of amdinocillin in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983, 23: 827-30
50. Miller, R. D.; Keegan, K. A.; Thrupp, L. D.; Brann J. (1984): Human breast milk concentration of moxalactam. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984, 148 (3): 348-9
51. de Miranda, P.; Blum, M. R. (1983): Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12 (Suppl B): 29-37
52. Naber, K. G.; Adam, D. (1983): Pharmacokinetics of azlocillin after discontinuous intravenous administration of high dose. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11, Suppl B, 115-20
53. Nakagawa, K.; Koyama, M.; Komiya, M.; Kikuchi, Y.; Yano, K. (1982): Pharmacokinetics of cefotetan (YNO9330) in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982, 22: 935-41

54. Neu, H. C. (1985): Amdinocillin: a novel penicillin. Antibacterial activity, pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy*, 5 (1) 1-10, 1985 Jan-Feb
55. Neu, H. C.; Srinivasan, S.; Francke, E. L.; Ortiz-Neu, C.; Christenson, J. G. (1983): Pharmacokinetics of amdinocillin and pivamdinocillin in normal volunteers. *Am. J. Med.* 1983, 75 (Suppl 2 A): 60-7
56. Nord, C. E.; Kager, L. (1983): Tinidazole - microbiology, pharmacology and efficacy in anaerobic infections. *Infection* 1983, 11 (1): 54-60
57. Ohkawa, M.; Hirano, S.; Tokunaga, S.; Motoi, I.; Shoda, R.; Ikeda, A.; Sugata, T.; Sawaki, M.; Shimamura, M.; Okasho, A.; Kuroda, K. (1983): Pharmacokinetics of cefotetan in normal subjects and patients with impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983, 23 (1): 31-5
58. Owen, A. W. M. C.; Manson, J. Mc. K.; Yates, R. A.; Adshead, V. M.; Houghton, H. L.; Tweedle, D. E. F. (1983): The pharmacokinetics of cefotetan excretion in the unobstructed biliary tree. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11 (Suppl A): 217-21
59. Philipson, A. (1983): The use of antibiotics in pregnancy (editorial); *J. Antimicrob. Chemother.*, 12 (2) 101-2, 1983 Aug
60. Prinsloo, J. G.; Delport, S. D.; Moncrieff, J.; Paton, A. M. (1983): A preliminary pharmacokinetic study of ceftazidime in premature, new born and small infants. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12 (Suppl A): 361-4
61. Richards, D. M.; Brogden, R. N. (1985): Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1985, 29 (2): 105-61
62. Richards, D. M.; Carmine, A. A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. (1983): Acyclovir. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1983, 26: 378-438
63. Robbie, M. O.; Sweet, R. L. (1983): Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983, 145 (7): 865-81
64. Robert, C.; Moellering, J. (1984): Pharmacokinetics of vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984, 14 (Suppl D): 43-52
65. Schentag, J. J.; Reithberg, D. P.; Cumbo, T. J. (1984) Cefmenoxime efficacy, safety, and pharmacokinetics in critical care patients with nosocomial pneumonia. *Am. J. Med.* 1984, 77 (Suppl 6 A): 34-42
66. Schwarz, R. H. (1981): Considerations of antibiotic therapy during pregnancy, *Obstet. Gynecol.*, 58 (5 Suppl) 95S-9S, 1981

67. Shimada, J.; Ueda, Y. (1982): Moxalactam - absorption, excretion, distribution, and metabolism. *Rev. Infect. Dis.* 1982, 4 (Suppl): S569-80
68. Takase, Z. (1983): Experience with ceftazidime in obstetrics and gynecology in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 12 (Suppl A): 383-7
69. Tan, S. J.; Salstrom, S. J.; File, T. M. (1983): Levels of amdinocillin in human plasma and interstitial fluid following intravenous administration. *Am. J. Med.* 1983, 75 (Suppl 2 A): 65-71
70. van Tyle, J. H. (1984): Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy* 1984, 4 (6): 343-373
71. Viitanen, J.; Auvinen, O.; Tunturi, T.; Männistö, P.; Haataja, H. (1984): Concentrations of metronidazole and tinidazole in abdominal tissues after a single intravenous infusion and repetitive oral administration. *Chemotherapy* 1984, 30: 211-5
72. Voigt, R.; Patsch, R.; Schröder, S.; Peiker, G.; Brandstädt, A. (1985): Pharmakokinetische Untersuchungen mit Azlocillin während der Schwangerschaft. *Z. Geburtsh. u. Perinat.* 189 (1985) 88-90
73. Voigt, R.; Schröder, S.; Peiker, G. (1985): Pharmacokinetic studies of azlocillin and piperacillin during late pregnancy. *Chemotherapy* 1985, 31, 417-24
74. Ward A.; Richards, D. M. (1985): Cefotetan. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1985, 30: 382-426
75. Weißenbacher, E. R.; Adams, D.; Gutschow, K.; Peters-Welte, C.; Luehr, H. G. (1984): Clinical results and concentrations of cefmenoxime in serum, amniotic fluid, mother's milk, and umbilical cord. *Am. J. Med.* 1984, 77 (Suppl 6 A): 4-6
76. Whelton, A.; Stout, R. L.; Delgado, F. A. (1983): Azlocillin kinetics during extracorporeal haemodialysis and peritoneal dialysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11, Suppl B, 89-95
77. Whelton, A.; Blanco, L. J.; Carter, G. G.; Craig T. J.; Bryant, H. H.; Herbst, D. V.; King, T. M. (1980): Therapeutic implications of doxycycline and cephalothin concentrations in the female genital tract. *Obstet. Gynecol.* 1980, 55 (1): 28-32
78. Whitley, R. J.; Blum, M. R.; Barton, N.; de Miranda, P.: Pharmacokinetics of acyclovir in humans following intravenous administration. *Am. J. Med. Acyclovir Symposium*
79. Yates, R. A.; Cockshott, I. D.; Houghton, H. L.; Wardleworth, A.; Adam, H.; Donnelly, R. J. (1983): Pharmacokinetics and tolerance of single intramuscular doses of cefotetan in normal Caucasian volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983, 11

(Suppl A): 207-12

80. Yates, R. A.; Adam, H. K.; Donnelly, R. J.; Houghton, H. I.; Charlesworth, E. A.; Laws, E. A. (1983): Pharmacokinetics and tolerance of single intravenous doses of cefotetan disodium in male Caucasian volunteers. J. Antimicrob. Chemother. 1983, 11 (Suppl A): 185-91

VII. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Hermann Hepp danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Weißenbacher gilt mein besonderer Dank für das interessante Thema, seine freundliche Anleitung und die prompte Korrektur der Arbeit.

Nicht vergessen möchte ich auch, mich bei Frau Pietruska für die zuverlässige, hilfreiche Organisation zu bedanken.

VIII. LEBENSLAUF

Name: Monika Weigert

Geb: 26.8.61

Geburtsort: Herrsching/Ammersee

Vater: Dr. med. dent. Rudolf Weigert,
Zahnarzt

Mutter: Franziska Weigert, Hausfrau

Schwester: Eva, geb. 17.6.64

Ausbildung: 1967-1971: Volksschule Lenggries
1971-1980: St-Ursula-Gymnasium
Schloß Hohenburg bei
Lenggries
1981-1982: Studium der Medizin
an der Universität
München
1982-1987: Studium der Zahnheil-
kunde an der Universität
München
Juli 1987: Staatsexamen

Berufstätigkeit: seit August 1987: Assistenz Zahn-
ärztin bei Dr. med. dent. Erich Ring,
Gernlinden

